VINYLOGE AMIDE ALS CH- UND NH-ACIDE KOMPONENTEN BEI DER AMINOALKYLIERUNG

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
im Fachbereich Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jürgen Herbke

aus Berlin

Berlin 1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549227_0006

VINYLOGE AMIDE ALS CH- UND NH-ACIDE KOMPONENTEN BEI DER AMINOALKYLIERUNG

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
im Fachbereich Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Jürgen Herbke

aus Berlin

Berlin 1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1. Referent Prof. Dr. H. Möhrle
2. Referent Prof. Dr. K. Rehse

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Juni 1978

Die vorliegende Arbeit wurde unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. H. Möhrle

am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin angefertigt.
Für die mir jederzeit gewährte großzügige Unterstützung und vielseitige Förderung danke ich Herrn Professor Möhrle aufrichtig.

Herrn Prof. Dr. H. Kessler und Herrn Dr. G. Zimmermann, Universität Frankfurt danken wir für die Aufnahme der 270 MHz-NMR-Spektren und für ihre Hilfe bei der Interpretation.

Für die praktische Mitarbeit danke ich Frau B. Kruse am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
Einleitung und Problemstellung		1
A	Aminomethylierung vinyloger N-monosubstituierter Formamide	2
	1. Darstellung der 2-Aminomethyl-3-anilino-2-propen-1-al-Verbindungen	2
	2. Spektroskopische Untersuchungen der 3-Anilino-propenal-Verbindungen	4
	2.1 IR-Spektroskopie	12
	3. Diskussion des Reaktionsmechanismus	13
	4. Sterische Aspekte bei der Aminomethylierung von vinylogen Formamiden	17
	4.1 Darstellung der 2-Aminomethyl-3-benzylaminopropenal-Verbindungen	17
	5. Spektroskopische Untersuchungen der 2-Aminomethyl-3-benzylamino-2-propen-1-al-Verbindungen	18
B	Aminomethylierung von Enaminen cyclischer 1,3-Dicarbonylverbindungen	21
	1. Allgemeiner Teil	21
	2. Darstellung der 3-Amino-cyclohexenon-Mannichbasen	23
	3. Spektroskopisches Verhalten der 3-Amino-cyclohexenon-Mannichbasen	27
	3.1 ^{1}H-NMR-Spektrometrie	27
	3.2 IR-Spektroskopie	28
C	Intramolekulare Aminoalkylierung von vinylogen Säureamiden	30
	1. Mechanismus der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung tertiärer Amine	31
	2. Allgemeiner Verlauf	33
D	Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der Mannichbasen mit primärer vinyloger Amidstruktur	39
	1. Dehydrierung der 3-Amino-2-aminomethyl-2-cyclohexen-1-on-Verbindungen	39

Seite

2. Spektroskopisches Verhalten der Dehydrierungsprodukte 40
2.1 IR-Spektroskopie 40
2.2 ^{1}H-NMR-Spektrometrie 42

E Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der 2-Aminomethyl-3-methylamino-cyclohexenon-Verbindungen 44
1. Dehydrierung von 5,5-Dimethyl-3-methylamino-2-piperidinomethyl-2-cyclohexen-1-on 44
1.1 Spektroskopische Daten der Dehydrierungsprodukte 46
2. Dehydrierung weiterer 2-Aminomethyl-3-methylamino-cyclohexenon-Verbindungen 49
2.1 Spektroskopisches Verhalten der Dehydrierungsprodukte 51

F Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der 2-Aminomethyl-3-ethylamino-cyclohexenon-Verbindungen 57
1. Dehydrierung der Piperidino-, Pyrrolidino-, Hexamethylenimino- und Morpholino-Derivate des 3-Ethylaminocyclohexenons 57
2. Spektroskopische Daten der Dehydrierungsprodukte 61
2.1 IR-Spektroskopie 61
2.2 ^{1}H-NMR-Spektrometrie 62

G Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der 2-Aminomethyl-3-anilino-cyclohexenon-Verbindungen 66
1. Dehydrierung der Piperidino- und Pyrrolidino-Derivate des 3-Anilinocyclohexenons 66
1.1 Spektroskopische Daten der Dehydrierungsprodukte 67
2. Dehydrierung der Hexamethylenimino- und Morpholino-Derivate des 3-Anilinocyclohexenons 69
3. Dehydrierung der Dimethyl- und Diethylamino-Derivate des 3-Anilinocyclohexenons 70

Seite

3.1 Spektroskopische Daten des 3-Anilino-2-ethoxymethyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-ons 71

H Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der 2-Aminomethyl-3- benzylamino-cyclohexenon-Verbindungen 73

1. Dehydrierung der Piperidino-, Pyrrolidino-Hexamethylenimino- und Morpholino-Derivate des 3-Benzylaminocyclohexenons 73

1.1 Spektroskopisches Verhalten der Dehydrierungsprodukte 75

2. Darstellung des vinylogen Acylaminals 83 durch Hydrierung der Amidiniumverbindung 82 79

2.1 Spektroskopische Daten des Hydrierungsproduktes 80

3. Dehydrierung der Dimethyl- und Diethylamino-Derivate des 3-Benzylaminocyclohexenons 82

Zusammenfassung 83

Beschreibung der Versuche 85

Abschnitt A 86

Abschnitt B 92

Abschnitt D 119

Abschnitt E 125

Abschnitt F 131

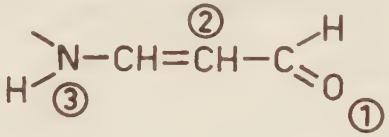
Abschnitt G 137

Abschnitt H 142

Literaturverzeichnis 149

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Die Aminomethylierung einfacher Carbonsäureamide ist lange bekannt und hinreichend beschrieben. N-monosubstituierte Carbonamide konnten nur in Ausnahmefällen zur Reaktionsbeteiligung bewegt werden [1, 2]. Erst MÖHRLE und SPILLMANN beobachteten an N-monosubstituierten Formamiden eine relativ glatt verlaufende Aminomethylierung, die aber bei höheren homologen Amiden ausbleibt [3].
Ziel der Arbeit war es festzustellen, ob in Bezug auf die Formamide das Vinylogie-Prinzip gilt, d.h. ob vinyloge Formamide am Stickstoff zu aminomethylieren sind.



Dabei ist bei diesen α, ß-ungesättigten ß-Aminocarbonylverbindungen zu beachten, daß sie grundsätzlich als vinyloge Carbonsäureamide aber auch als Enamine oder α, ß-ungesättigte Aldehyde angesehen werden können und somit über drei reaktionsfähige nukleophile Zentren verfügen [4].

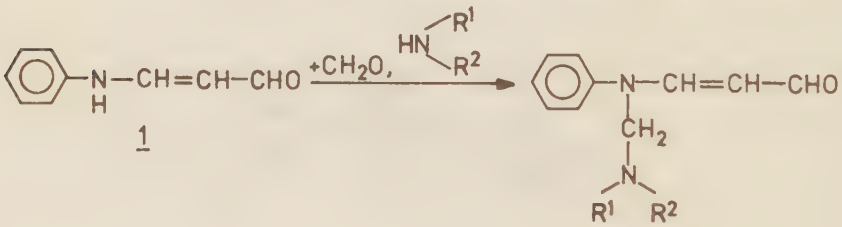
---

1) H. HELLMANN und G. OPITZ, α-Aminoalkylierungen, Verlag Chemie GmbH,Weinheim/Bergstraße,(1960).
2) B. REICHERT, Die Mannich-Reaktion, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, (1959).
3) P. SPILLMANN, Dissertation Tübingen (1971).
4) Vgl. R. GOMPPER, Angew. Chem. 76, 412 (1964).

A Aminomethylierung vinyloger N-monosubstituierter Formamide

1. Darstellung der 2-Aminomethyl-3-anilino-2-propen-1-al-Verbindungen

Es wurde versucht das 3-Anilino-propenal (1), das von vielen Autoren [5-8] als Additionsprodukt von Anilin und Propinal mit unterschiedlichen Strukturvorschlägen beschrieben wurde, in einer Eintopfreaktion mit wäßriger Formaldehydlösung und verschiedenen sek. Aminen zu den von uns erwarteten N-Mannichbasen umzusetzen.



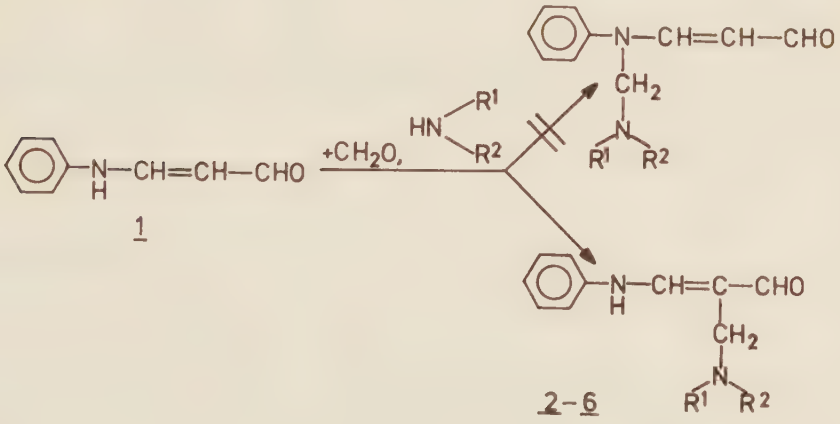
1

Nach exothermer Reaktion wurde das eingebrachte und das entstandene Wasser mit einem Schleppmittel zunächst azeotrop abgetrennt, um einer eventuellen Hydrolyse vorzubeugen. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand im Vakuum destilliert. Dieser Weg der Aufarbeitung lieferte nicht das erwartete N-Aminomethylierungsprodukt,

---

5) L. CLAISEN, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 36, 3664 (1903).
6) I.M. HEILBRON, E.R.H. JONES und M. JULIA, J. Chem. Soc. 1949, 1430.
7) S. TAMURA und E. YABE, Chem. Pharm. Bull. 21, 2105 (1973).
8) I.YA. POSTOVSKY, R.O. MATEVOSYAN und YU.N. SHEINKER, J. Gen. Chem. USSR 26, 1623 (1956) (Engl. Übers.).
9) F. WILLE und L. SAFFER, Justus Liebigs Ann. Chem. 568, 34 (1950).

sondern nur das Aminal des eingesetzten Amins. Im Fall der Verwendung von Piperidin als sek. Amin wurde das gefundene Dipiperidino-methan durch den Vergleich mit authentischem Material identifiziert [10]. Offensichtlich ist die Verwendung eines Wasserabscheiders und die anschließende Destillation methodisch ungünstig, weil sie eine zu große thermische Belastung für die Reaktionsprodukte darstellen.
Schonenderer Wasserentzug durch mehrfachen Zusatz eines Schleppmittels und sofortige Entfernung desselben bei niederer Temperatur im Vakuum führte in fast allen Fällen direkt zu kristallinen Substanzen. Die eigentliche Reaktion verläuft offensichtlich ziemlich rasch und weitgehend quantitativ, was durch dünnschichtchromatographische Kontrollen verfolgt werden konnte.



	2	3	4	5	6
R^1	⬡	⬠	⯃	⬭O	Me
R^2					Me

10) BEILSTEIN, 20, 36.

Die Strukturaufklärung der erhaltenen Umsetzungsprodukte erfolgte aus den Elementaranalysen, IR-, NMR- und Massenspektren und brachte ein unerwartetes Ergebnis. Es wurden keine N-Aminoalkylierungsprodukte, sondern C-aminomethylierte Verbindungen, nämlich vinyloge Aminale isoliert.

2.Spektroskopische Untersuchungen der 3-Anilino-propenal-Verbindungen

Das spektrale Verhalten von einfachen, C-unsubstituierten α , ß-ungesättigten ß-Aminocarbonylverbindungen ist bereits wiederholt beschrieben worden [7,11-16].

---

11) CH.KASHIMA, M.YAMAMOTO und N.SUGIYAMA, J.Chem.Soc. C, 1970, 111.
12) J.DABROWSKI und U. DABROWSKA, Chem.Ber. 101, 3392 (1968).
13) H.E.A.KRAMER, Justus Liebigs Ann.Chem. 696, 15 (1966).
14) G.H. ALT und A.J. SPEZIALE, J.Org.Chem. 30, 1407 (1965).
15) N.J.LEONARD und J.A.ADAMCIK, J.Am.Chem.Soc.81,595 (1959).
16) G.O.DUDEK und R.H.HOLM, J.Am.Chem.Soc.84, 2691 (1962).

Als Ausgangspunkt für die spektroskopische Strukturzuordnung der Mannichbasen muß zunächst das NMR-Spektrum des 3-Anilinopropenals (1) diskutiert werden.

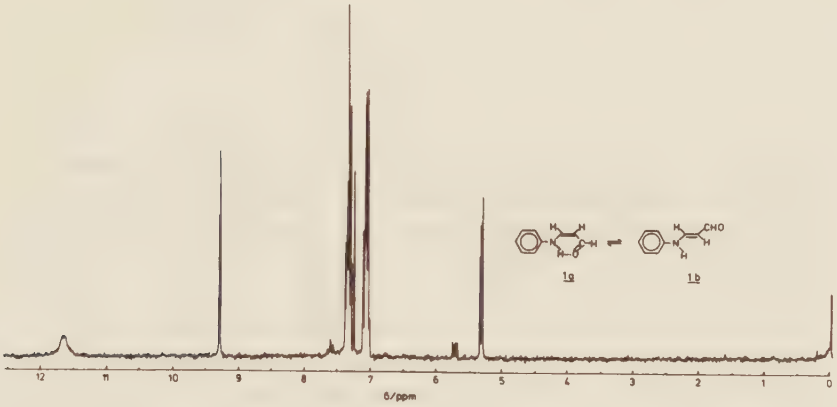
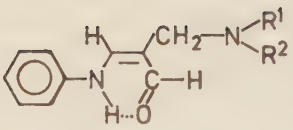
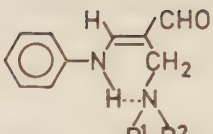


Abbildung 1: 270 MHz-NMR-Spektrum von 1 ($CDCl_3$)

In Deuterochloroform-Lösung erkennt man zwei Isomere, wobei 1a mit einem Anteil von ca. 85 % dominiert.
Die Zuordnung für 1a ist aufgrund der geringeren cis-olefinischen Kopplung von ca. 8 Hz und der extremen Tieffeldlage des NH-Protons bei ca. 11,7 ppm sicher.
Die übrigen Signale sind dem Isomer 1b zuzuordnen, das damit etwa 15 % ausmacht.
Vergleicht man die Spektren der Aminomethylierungsprodukte mit denen von 1, so findet man im Bereich von δ=5-6 ppm kein Signal, was auf das Fehlen des zur Carbonylgruppe α-ständigen Olefin-Protons hindeutet und damit den Substitutionsort markiert.



A



B

Auch hier sind entsprechende Isomere A und B denkbar, wobei die Form B im Vergleich zum unsubstituierten Derivat 1 begünstigt sein könnte, weil B ebenfalls eine Wasserstoffbrücke ausbilden kann, bei welcher der Aminstickstoff als Donator fungiert.
Zunächst sollte im NMR-Spektrum eine Zuordnung über das verbliebene Olefin-Proton versucht werden. Bei geringer Meßfrequenz wurde das Alken-Proton von den Signalen der Aromaten-Protonen überlagert, weshalb zur besseren Separierung 270 MHz-Spektren aufgenommen wurden. Trotzdem dies gelang, zeigte sich jedoch, daß die Berechnung der chemischen Verschiebung nach der Inkrement-Methode von SIMON et al. [17] hier versagt.

---

17) C. PASCUAL, J. MEIER und W.SIMON, Helv. Chim. Acta 49, 164 (1966).

Bei vergleichender Betrachtung der NMR-Spektren von verschiedenen Mannichbasen konnten folgende Befunde erhoben werden:

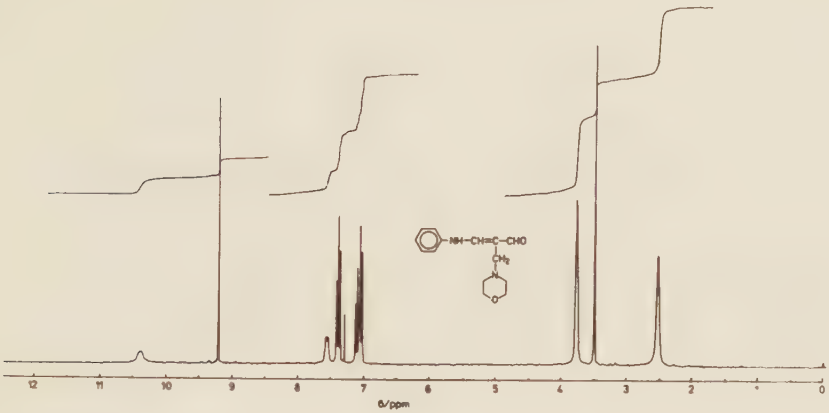


Abbildung 2: 270 MHz-NMR-Spektrum von 3-Anilino-2-morpholinomethyl-2-propen-1-al (5) in $CDCl_3$ bei 20°C

Beim Morpholinoprodukt 5 sieht man im NMR-Spektrum schon bei Raumtemperatur die Kopplung des Signals des Olefin-Protons bei δ = 7,5 ppm mit dem NH-Signal bei ca. δ = 10,4 ppm.

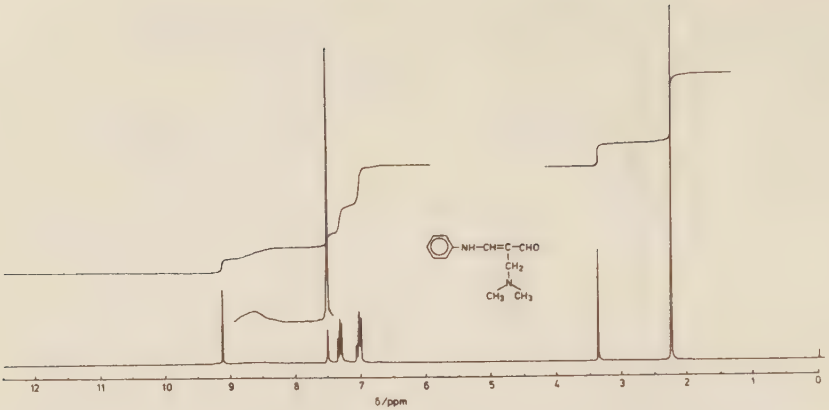


Abbildung 3: 270 MHz-NMR-Spektrum von 3-Anilino-2-dimethylaminomethyl-2-propen-1-al (6) in $CDCl_3$ bei 20°C

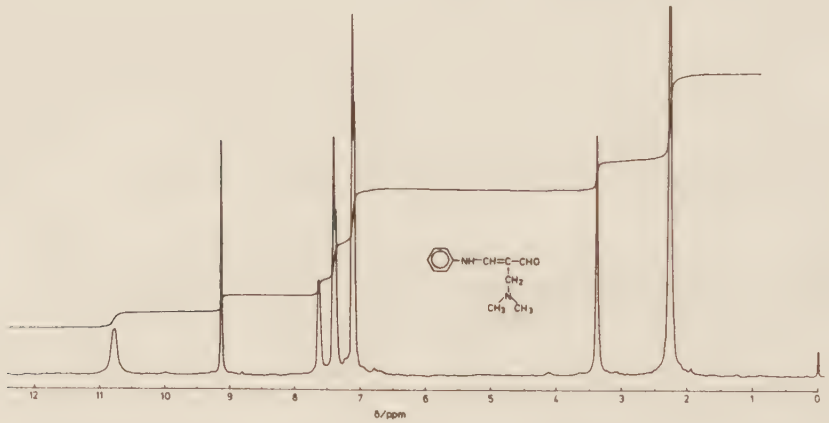


Abbildung 4: 270 MHZ-NMR-Spektrum von 3-Anilino-2-dimethylaminomethyl-2-propen-1-al (6) in $CDCl_3$ bei -80°C

Im Dimethylaminoderivat 6 verschiebt sich das NH-Signal von relativ hohem Feld bei ca. δ =8,6 ppm bei 20°C durch Abkühlen auf -80°C sehr stark auf δ =10,8 ppm. Dabei deutet sich auch eine Verbreiterung des olefinischen Signals bei δ =7,5 ppm an, wenn man die Halbwertsbreiten berücksichtigt.

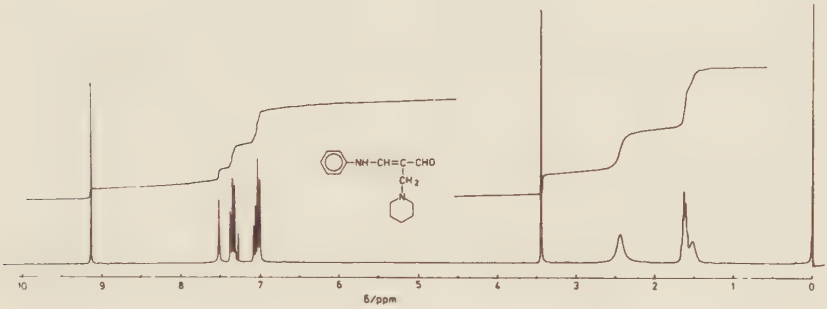


Abbildung 5: 270 MHz-NMR-Spektrum von 3-Anilino-2-piperidinomethyl-2-propen-1-al (2) in $CDCl_3$ bei 20°C

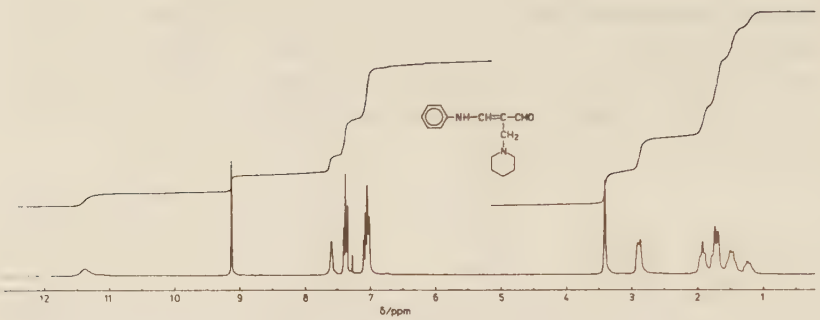


Abbildung 6: 270 MHz-NMR-Spektrum von 3-Anilino-2-piperidinomethyl-2-propen-1-al (2) in $CDCl_3$ bei -60°C

Das Piperidinoprodukt 2 zeigt beim Übergang zu niedrigerer Meßtemperatur zunächst die verlangsamte Inversion des Piperidinringes und das NH-Signal verschiebt sich nach Abkühlen von +40° auf -40°C um ca. 1,1 ppm von δ =10,3 ppm auf δ =11,4 ppm. Dies kann folgendermaßen erklärt werden: Im Gleichgewicht ist die 1a entsprechende Konformation A mit interner H-Brücke zum Carbonylsauerstoff bevorzugt. Eine nicht nachweisbare Menge der anderen Form B, die mit steigender Temperatur stärker populiert wird, führt zur Hochfeldverschiebung des NH-Signals. Außerdem wird der Protonenaustausch schneller, was sich an der verschwindenden Kopplung mit dem olefinischen Proton und der Verbreiterung des NH-Signals zeigt. Mit dieser Deutung stimmt auch die Reihenfolge für die steigende Hochfeldverschiebung der NH-Signale überein, welche etwa der Besizität der Amine entspricht, was verständlich erscheint, da der NH-Austausch einen Protonentransfer vom Anilin- zum Amin-Stickstoff erfordert.

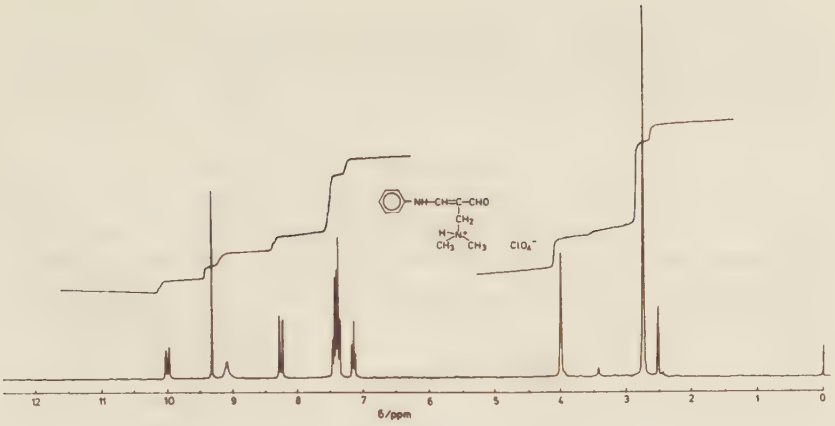
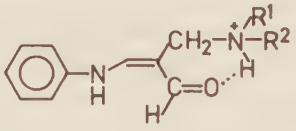


Abbildung 7: 270 MHz-NMR-Spektrum von 3-Anilino-2-dimethylaminomethyl-2-propen-1-al-perchlorat (6P) in DMSO-D_6 bei 20°C

Beim NMR-Spektrum des Perchlorats des Dimethylaminoderivats 6P fällt auf, daß das NH-Signal relativ hoch liegt, demzufolge es wahrscheinlich keine interne Wasserstoff-Brücke bildet. Es liegt deshalb die Vermutung nahe, daß das Ammonium-NH jetzt auch zum Formylsauerstoff eine Brücke bilden kann, welhalb das NMR-Spektrum für die Zuordnung der Basen nicht hilfreich sein kann.

z.B.



2.1 IR-Spektroskopie

Im Gegensatz zu den NMR-Spektren liefern die IR-Daten keine eindeutige Aussage über den Ort der Aminoalkylierung.

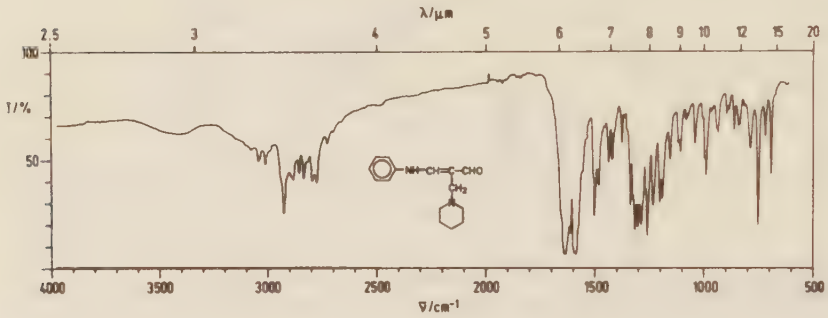


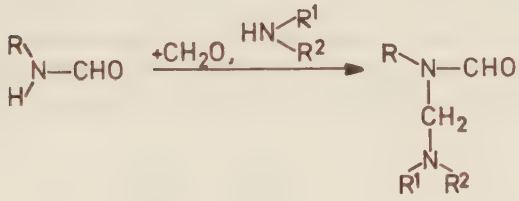
Abbildung 8: IR-Spektrum von 2 (KBr)

Im NH-Bereich zeigt 2 zwar noch eine Absorption, die aber im Gegensatz zum IR-Spektrum von 1, das noch deutliche Banden bei 3305 und 3195 cm^{-1} aufwies, keine Differenzierung erkennen ließ. Auch die Aufnahme eines IR-Spektrums von 2 in Chloroform ergab keine Bandenform, die mit Sicherheit einer NH-Absorption zugeordnet werden konnte.
Im Doppelbindungsbereich macht DABROWSKI die Enaminoketon-Struktur für das Auftreten starker Schwingungskopplungen und somit für nicht-charakteristische Schwingungsfrequenzen verantwortlich. Aus diesem Grunde und wegen der Ähnlichkeit mit Amiden wurde von DABROWSKI die bei Amiden gebräuchliche Nomenklatur auch für ihre Vinylogen, die Enaminocarbonylverbindungen, eingeführt.

Die Valenzschwingungsbanden des Systems O=C-C=C-N werden danach als AV-Banden (Amid-Vinylog-Banden) bezeichnet [18]. Für 2 werden in diesem Bereich drei Absorptionsbanden bei 1635, 1610 und eine breite bei 1590 cm^{-1} registriert.

3. Diskussion des Reaktionsmechanismus

Die Versuche zeigten, daß entgegen unserer Annahme eine N-Aminomethylierung nicht erfolgte, d.h., daß das 3-Anilino-propenal nicht als Säureamid mit vinyloger NH-acider Komponente entsprechend den einfachen Formamiden reagierte.



18) J. DABROWSKI und U. DABROWSKA, Chem. Ber. 101, 2365 (1968).

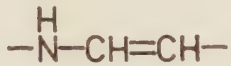
Wenn die vinylogen Formamide nicht als solche reagieren, so können nur ihre Teilstrukturen für dieses abweichende Reaktionsverhalten verantwortlich gemacht werden.
Die isolierte Alken-Teilstruktur kann nicht für den Eintritt der Aminoalkylierung verantwortlich gemacht werden, da bisher nach der Literatur nur unter drastischen Bedingungen, mehrstündiges Erhitzen des Amins mit Paraformaldehyd in Eisessig, die Bildung von Mannichbasen in meist schlechter Ausbeute erzwungen werden konnte [1]. Unter unseren Reaktionsbedingungen erscheint dies ausgeschlossen, zumal auch noch zusätzlich die Carbonylgruppe desaktivierend auf das Olefin wirkt.

Die α, ß-ungesättigte Carbonylpartialstruktur erklärt ebenfalls nicht den Eintritt der Aminomethylgruppe in das Enaminoketon, da bekannt ist, daß nur bei Anwesenheit einer zur Carbonylfunktion α -ständigen Alkylgruppe oder bei einer vinylogen Alkylgruppe in γ-Position die Bildung einer Mannichbase möglich ist [19, 20].

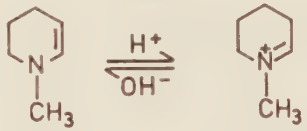
---

1) S. 90
19) M. TRAMONTINI, Synthesis 1973, 733.
20) H.J. ROTH und G. LANGER, Arch. Pharm. (Weinheim), 301, 695 (1968).

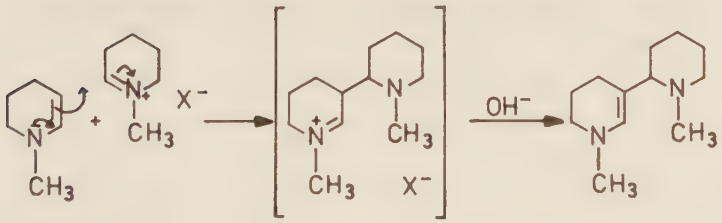
Eine Ursache für die Bereitschaft der ß-Amino-α,-ß-ungesättigten Aldehyde C-Mannichbasen zu bilden kann jedoch in der Enamin-Struktur gesehen werden.



In diesem Zusammenhang sei an die durch Säurezusatz oder Erhitzen geförderte, vielfach aber spontan eintretende Selbstkondensation von Enaminen erinnert. Besonders häufig beobachtet man die Zusammenlagerung bei der Quecksilber(II)-acetat-Dehydrierung von N-substituierten Piperidinen in essigsaurer Lösung [1].

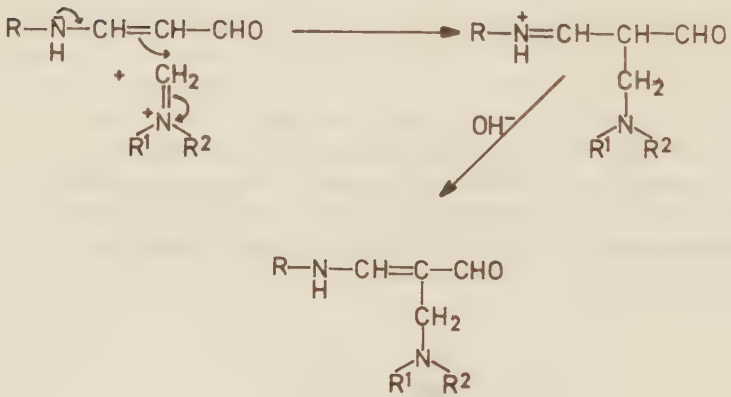


Enamin - Iminium - Gleichgewicht



1) S. 135

Aus den cyclischen Enaminen entstehen dabei ohne Schwierigkeiten vinyloge Aminale.
Überträgt man dieses auf die 3-Aminopropenale, so bedeutet das Folgendes:



Hierbei entstehen auch vinyloge Aminale. Diese Verbindungen bilden aber als vinyloge Acylaminale beständige Salze, wie bei den einfachen Acylaminalen schon gezeigt [3], wogegen Aminale bzw. vinyloge Aminale im Sauren eine Spaltung entsprechend BÖHME [21] erfahren.

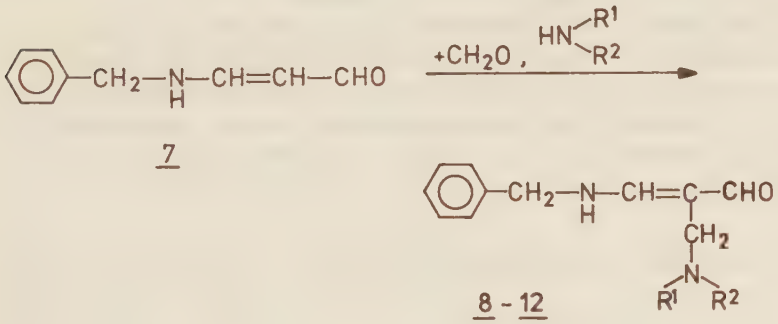
---

21) H.BÖHME, W. LEHNERS und G. KEITZER, Chem. Ber. 91,340 (1958).

4. Sterische Aspekte bei der Aminomethylierung von vinylogen Formamiden

Um sterische Gründe für die Verhinderung der N-Aminoalkylierung auszuschließen, sollten vinyloge Formamide mit räumlich weniger anspruchsvollen Substituenten am Stickstoffatom eingesetzt werden. Es wurde versucht, das 3-Benzylaminopropenal (7) [22], das eine zwar geringere NH-Acidität besitzt, aber räumlich eine N-Aminomethylierung nicht behindern dürfte, einzusetzen.

4.1 Darstellung der 2-Aminomethyl-3-benzylaminopropenal-Verbindungen



	8	9	10	11	12
R^1					Me
R^2					Me

22) F.WILLE, Patentschrift der BASF Nr. 944852, (1956).

Die direkte Umsetzung von 7 mit wäßriger Formaldehydlösung und einer Reihe verschiedener sek. Amine führte auch hier nicht zu den N-Mannichbasen, sondern lieferte C-Aminoalkylierungsprodukte.
Dabei konnten die Verbindungen 8 - 12 nicht direkt zur Kristallisation gebracht werden. Sie wurden mit geeigneten Lösungsmitteln bei unterschiedlichen pH - Werten ausgeschüttelt und in entsprechende kristalline Salze überführt. Ihre Charakterisierung erfolgte durch Elementaranalyse sowie IR-, NMR- und massenspektroskopische Untersuchungen.

5. Spektroskopische Untersuchungen der 2-Aminomethyl-3-benzylamino-2-propen-1-al-Verbindungen

Die NMR-Spektren der Substanzen 8-12 ergeben nach Anzahl und chemischer Verschiebung die für C-Aminoalkylprodukte erwarteten Protonensignale wie die vergleichbaren Derivate 2-6. Das austauschbare NH-Proton wurde in jedem Fall nachgewiesen während nur noch jeweils ein Olefin-Proton bei tiefem Feld auftrat.

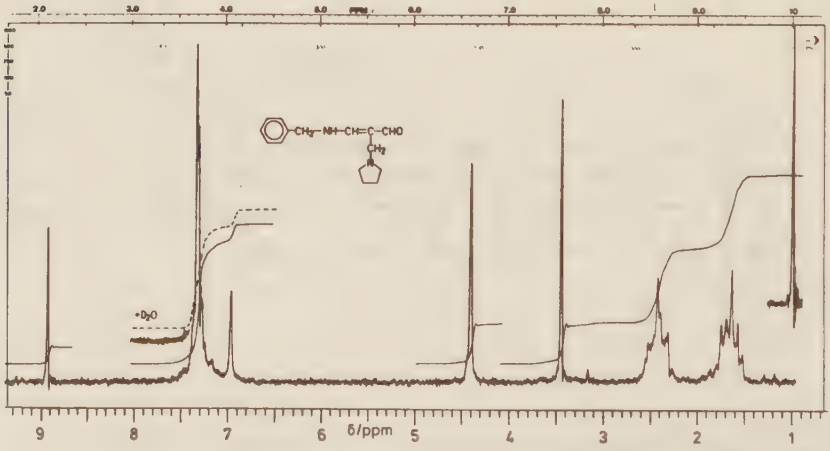


Abbildung 9: NMR-Spektrum von 9 in $CDCl_3$

Exemplarisch ist hier das NMR-Spektrum des Pyrrolidinyl-derivats 9 aufgeführt. Im Hinblick auf die sterischen Verhältnisse besteht eine vollständige Analogie zu den NMR-Daten der Verbindungen 2, 3 und 6 (s.S.5-10). Im NMR-Spektrum kann ausschließlich nur eine Species beobachtet werden.

Bei dem Morpholinabkömmling 11 ist bei Raumtemperatur eine Kopplung des Olefin-Protons mit dem NH-Proton zu sehen wobei letzteres noch einmal durch die Benzylmethylengruppe aufgespalten ist. Beim Piperidino- und Dimethylprodukt 8 und 12 tritt hingegen das Olefin-Proton jeweils nur als Singulett auf, ebenso wie die benachbarte Methylengruppe. Im Vergleich zu den bei Raumteperatur aufgenommenen 270-MHz-NMR-Spektren der entsprechenden 3-Anilinopropenale wird für das Olefin-Proton der Benzylaminopropenale ein nur um 0,5 ppm nach höherem Feld verschobenes Signal bei ca. δ =7,0 ppm registriert. Die NH-Protonen werden in einem Bereich zwischen δ =8-6,3 ppm beobachtet. Im Gegensatz dazu wurden sie bei den Anilinoacroleinen bei Werten um δ =10,4 - 7,3 ppm gefunden.

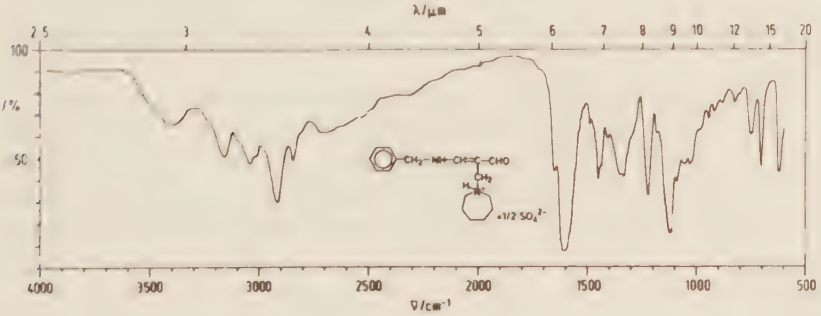


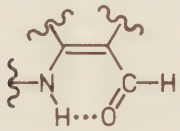
Abbildung 10: IR-Spektrum von 10-Sulfat (KBr)

Im Gegensatz zu den Anilinoderivaten 2-6, bei denen die IR-Spektren keine eindeutigen NH-Banden zeigten, kann hier aufgrund der Absorptionen bei 3415 und 3175 cm^{-1} eine N-Aminoalkylierung ausgeschlossen werden. Die bei 1600 cm^{-1}, mit einer Schulter bei 1645 cm^{-1} versehene breite, sehr starke Bande wird dem AV-Bandensystem zugeordnet.

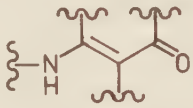
B Aminomethylierung von Enaminen cyclischer 1,3-Dicarbonylverbindungen

1. Allgemeiner Teil

Bei den Enaminen des Dimedons liegt grundsätzlich eine vinyloge Säureamidstruktur vor, die aber im Gegensatz zu den bisherigen vinylogen Formamidderivaten sterisch fixiert ist.



cis-s-cis



trans-s-trans

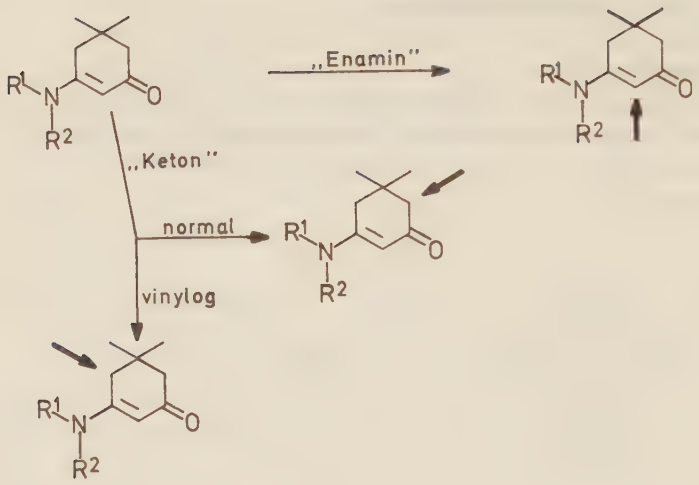
Während bei den 3-Aminoacroleinen und ihren Aminomethylierungsprodukten vorwiegend eine cis-s-cis-Konformation vorliegt, zeichnet die Enamine von cyclischen 1,3-Dicarbonylverbindungen eine sterisch fixierte trans-s-trans-Anordnung aus [11,23,24].

Es erhob sich daher die Frage, ob bei dieser vorgegebenen Konfiguration ebenfalls eine Aminomethylierung als "Quasi-Enamin" eintritt, oder ob in diesem Fall die Verbindung als α , ß-ungesättigtes Keton mit α-ständiger und vinyloger Methylengruppe reagieren kann.

---

23) I.JIRKOVSKY, Can.J.Chem.52, 55 (1974).

24) S.HÜNIG und H.HOCH, Fortschr.Chem.Forsch. 14, 235 (1970).



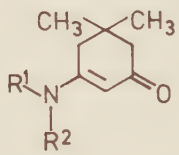
Nach unseren ersten erfolgreichen Versuchen, die eine Aminoalkylierung am "Enamin-Kohlenstoffatom" ergaben, wurden Versuche bekannt, bei denen ebenfalls an dem der Carbonylgruppe benachbarten Methin-Kohlenstoffatom eine Mannichbasenbildung eintrat [25, 26, 27].

---

25) H.J. ROTH und H.E. HAGEN, Arch.Pharm.304,331 (1971).
26) S. MIYANO und N. ABE, Chem.Pharm.Bull. 20, 1588 (1972).
27) S. MIYANO und N. ABE, Deutsche Offenlegungsschrift 2 323 301 (1973).

2. Darstellung der 3-Amino-cyclohexenon-Mannichbasen

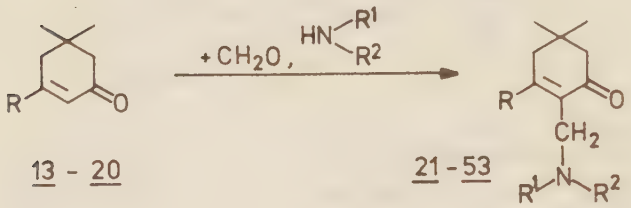
Tab. 1: Enaminoketone 13 - 20



Verb.	R^1	R^2	Lit.
13	H	H	28) 29)
14	H	Me	30)
15	H	Et	31)
16	H	Ph	28) 31)
17	H	$Ph-CH_2$	16) 23)
18	Me	Me	32)
19	$(CH_2)_4$		15)
20	$(CH_2)_5$		33)

28) P. HAAS, J.Chem.Soc. 89, 191 (1906).
29) J.V. GREENHILL, J.Chem.Soc. 1971, 2699.
30) J. GOERDELER und U. KEUSER, Chem.Ber. 97, 2214 (1964).
31) G. SCHWARZENBACH und K. LUTZ, Helv.Chim.Acta, 23, 1139 (1940).
32) K.I. DAHLQUIST und S. FORSEN, Acta Chem.Scand.24, 2075 (1970).
33) D. PITEA und G. FAVINI, J.C.S. Perkin II 1972, 142.

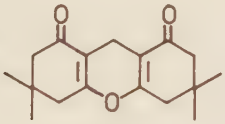
Die als Ausgangssubstanzen notwendigen Enaminoketone 13 - 20 aus Tabelle 1, die nach bekannten Methoden hergestellt wurden, sind von uns analog den Acroleinderivaten in einer Eintopfreaktion mit wäßriger Formaldehydlösung und den freien Aminen umgesetzt worden.



13 - 20 21 - 53

Auch hier ergab sich das Vorliegen von C-Mannichbasen eindeutig aus den zur Charakterisierung herangezogenen NMR-, IR- und Massenspektren.
(Die Beschreibung der Verbindungen 21 - 53 erfolgt im praktischen Teil Seite 92-114).
Die Herstellung der größtenteils unbekannten Mannichbasen erfolgte wie bei den 3-Amino-propenal-Derivaten. Das eingebrachte ebenso wie das entstandene Reaktionswasser wurde als Azeotrop mit Benzol aus dem Reaktionsansatz entfernt. Die Aufarbeitung gelang entweder durch direkte Kristallisation nach Abzug des Lösungsmittels im Vakuum oder durch Ausschütteln des so erhaltenen Rückstandes mit verschiedenen Lösungsmitteln bei unterschiedlichen pH-Werten. Bei allen Reaktionen wurden Ausbeuten zwischen 50 und 90 Prozent ermittelt.
Das oben beschriebene Verfahren versagte jedoch bei den tert.

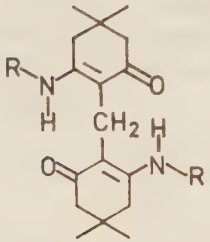
Enaminoketonen 18 - 20. Für die Aminomethylierung dieser Verbindungen fand eine Methode von MIYANO und ABE Anwendung, die aber nur bei 19 und 20 zu den erwarteten Derivaten führte [27]. Dabei wurden die Reaktionen in Methanol unter Essigsäurezusatz durchgeführt und die gewünschten Endprodukte kristallisierten, nachdem der Reaktionsansatz im Vakuum vom größten Teil des Lösungsmittels befreit worden war, direkt aus. Bei der Behandlung der Enaminoketone 18 bzw. 20 mit wäßriger Formaldehydlösung, dem freien Amin und unter Zusatz von Essig- bzw. Salzsäure trat eine von GREENHILL erwähnte und lange bekannte Reaktion ein [29]. Diese führte unter hydrolytischer Abspaltung des Aminanteils und anschließender Kondensation zu dem Xanthen-Derivat 18a.



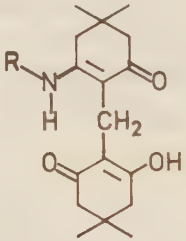
18a

Als Nebenprodukte wurden in mehr oder weniger wechselnden Mengen Methylenverbindungen der beiden gezeigten Typen 54 - 60 erhalten. Die anfallenden Mengen dieser unerwünschten Produkte waren stark abhängig von der Dauer der Reaktion. (Beschreibung der Versuche S. 115-118).

Als Nebenprodukte wurden in mehr oder weniger wechselnden Mengen Methylenverbindungen der beiden gezeigten Typen 54 - 60 erhalten. Die anfallenden Mengen dieser unerwünschten Produkte waren stark abhängig von der Dauer der Reaktion (Beschreibung der Substanzen 54 - 60 s. S. 115 - 118).



54, 55, 56, 58, 60



57, 59

	54	55	56,57	58,59	60
R	H	Me	Et	Ph	Ph-CH_2

3. Spektroskopisches Verhalten der Verbindungen 21-53

3.1. NMR-Spektroskopie

Als exemplarisch für die Gruppe dieser Verbindungen soll die Interpretation der NMR-Spektren am Beispiel der Substanz 45 durchgeführt werden.

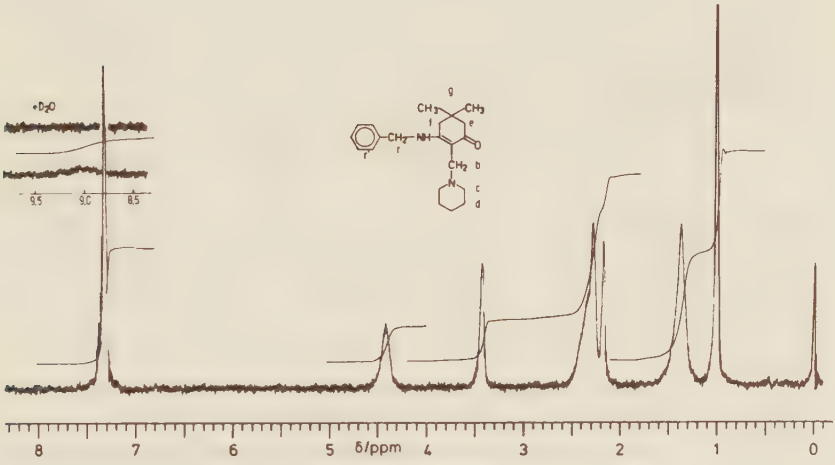


Abbildung 11: NMR-Spektrum von 45 ($CDCl_3$)

Die Lage des Singuletts für die Protonen H_g der beiden Methylgruppen wird für sämtliche Verbindungen unverändert bei ca. δ = 1 ppm registriert. Die Signale bei δ = 2,28 ppm und bei δ = 2,17 ppm, die für die Lage der Methylenprotonen H_e und H_f des Cyclohexenonringes gefunden werden, erscheinen ebenfalls bei allen Substanzen in diesem Bereich. Die Benzylprotonen H_r erleiden eine geringfügige paramagnetische Verschiebung um 0,25 ppm gegenüber der Ausgangsverbindung 17. Das austauschbare NH-Signal bei δ = 9,0 ppm, das um ca. 2,8 ppm zu tieferem Feld verschoben ist, und das Verschwinden des olefinischen Protonensignals bei δ = 5,04 ppm sind eindeutige Hinweise für das Vorliegen von C-Aminoalkylierungsprodukten. Die Protonen der Aminomethylgruppe H_d bei δ = 1,2-1,65 ppm, H_c bei 2,1-2,55 ppm und H_b bei 3,44 ppm entsprechen in ihrer Resonanzlage denen der Acroleinderivate.

3.2 IR-Spektroskopie

Für die Kondensationsprodukte von Dimedon mit unterschiedlichen prim. und sek. Aminen werden zwei charakteristische Absorptionsbanden erwähnt [18, 23, 34].

Im Doppelbindungsbereich wird von CRABBE et al. für das 3-Benzylamino-cyclohexenon (17) in $CHCl_3$ eine Bande bei 1590 cm^{-1} angegeben [34]. Während JIRKOWSKI zwei Werte für 17 in diesem Gebiet nennt: 1580 und 1515 cm^{-1}, ebenfalls in $CHCl_3$ vermessen [23]. DABROWSKI ordnet diese Schwingungen den gekoppelten AV-(Amid-Vinylog)-Banden zu [18].

Als zweite wichtige Bande dieser Substanzklasse wird die NH-Valenzschwingung beschrieben: 3500 cm^{-1} [34] und 3420 und 3220 cm^{-1} [23].

---

34) P. CRABBE, B. HALPERN und E. SANTOS, Tetrahedron 24, 4299 (1968).

Die NH-Banden und die Absorptionen des ungesättigten Carbonylanteils der C-Aminoalkylierungsprodukte 21 - 53 lagen durchweg in diesem Erwartungsbereich.

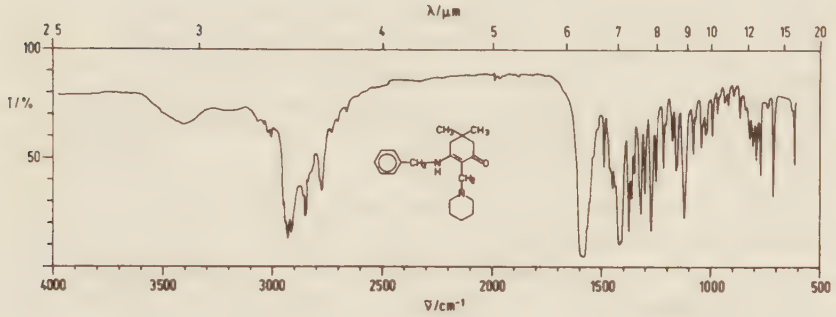


Abbildung 12: IR-Spektrum von 45 (KBr)

Im IR-Spektrum von 45 wird eine breite NH-Valenzschwingung bei 3415 cm^{-1} beobachtet. Für die vinyloge Amidstruktur läßt sich eine gekoppelte Schwingung bei 1580 cm^{-1} registrieren.

C Intramolekulare Aminoalkylierung von vinylogen Säureamiden

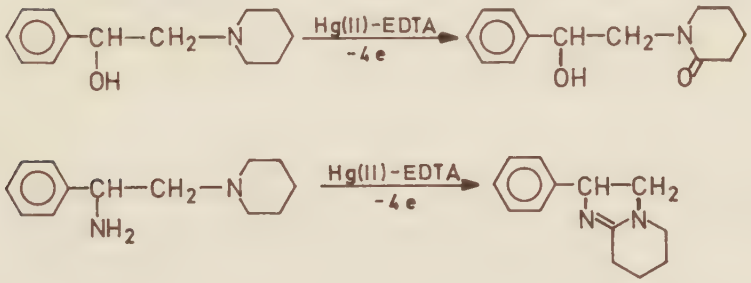
Nachdem die bisherigen Versuche überraschenderweise eine C-Aminomethylierung der vinylogen Säureamidstruktur als "Quasi-Enamin" ergeben hatten, ist zu bemerken, daß es uns niemals gelungen ist, diese Verbindungen nunmehr an der NH-Gruppe ein weiteres Mal zu aminomethylieren. Dies stimmt mit bisherigen Erfahrungen überein, nach denen es nur äußerst selten gelungen ist, eine Bis-Mannichbase herzustellen [25, 35]. Es erhob sich daher die Frage, ob die NH-Funktion noch grundsätzlich in der Lage ist, sich an ein Mannichreagenz zu addieren.

Da bekannt ist, daß cyclische Acylaminale wesentlich stabiler sind als offenkettige, entwickelten wir das Konzept einer intramolekularen Aminoalkylierung, wobei zur Darstellung des hierzu erforderlichen Mannichreagenzes die Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung eines cyclischen tert. Amins benutzt werden sollte.

35) J. SZMUSZKOVICZ, J. Am.Chem.Soc. 82, 1180 (1960).

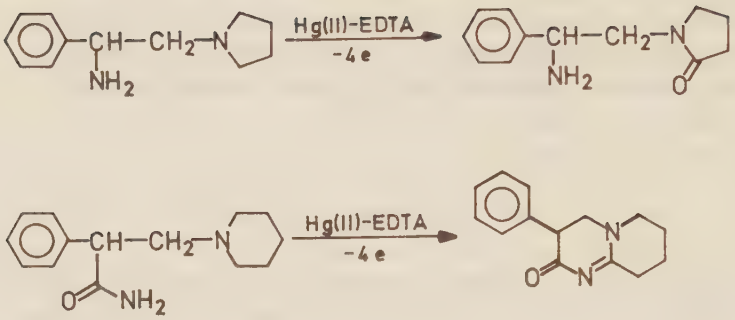
1. Mechanismus der Quecksilber (II)-EDTA-Dehydrierung tertiärer Amine

Im Zusammenhang mit Untersuchungen über Nachbargruppeneffekte bei Amindehydrierungen mit dem Quecksilber (II)-EDTA-Komplex wurden von MÖHRLE und Mitarb. Aminoalkohole, Aminophenole, aliphatische und araliphatische Diamine, sowie Aminocarbonsäureamide eingesetzt [3, 36-41].



---

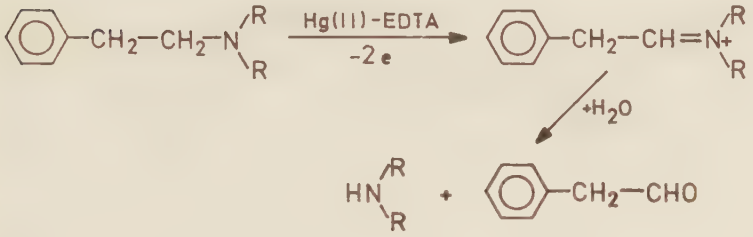
36) H. BAUMANN, Dissertation Tübingen 1967.
37) R. FEIL, Dissertation Tübingen 1970.
38) H. MÖHRLE und P. GUNDLACH, Tetrahedron Lett. 1968, 5893.
39) S. MAYER, Dissertation Tübingen 1968.
40) H.J. HEMMERLING, Dissertation FU Berlin 1975.
41) H. MÖHRLE, Arch.Pharm. (Weinheim), 294, 122 (1966) u. frühere Mitt.



Bei diesen Versuchen hatte sich gezeigt, daß es zu einer Nachbargruppenbeteiligung kommt, wenn sich eine zweite nukleophile Funktion in geeigneter Stellung zur Aminogruppe befindet. In fast allen Fällen konnten cyclische Zwischenprodukte formuliert werden, die erneut einer Dehydrierung unterlagen, wenn bestimmte stereoelektronische Bedingungen erfüllt wurden.
Es konnten entweder ringgeschlossene Verbindungen oder deren Hydrolyseprodukte, offenkettige Lactame mit unveränderter Seitenkette isoliert werden.
Im weiteren Verlauf dieser Arbeit sollte nun untersucht werden, inwieweit der vorgeschlagene Reaktionsmechanismus auf die Dehydrierung tertiärer Amine mit vinylogen N-funktionellen Carbonylgruppen als nukleophilen Nachbargruppen übertragbar ist.

2. Allgemeiner Verlauf

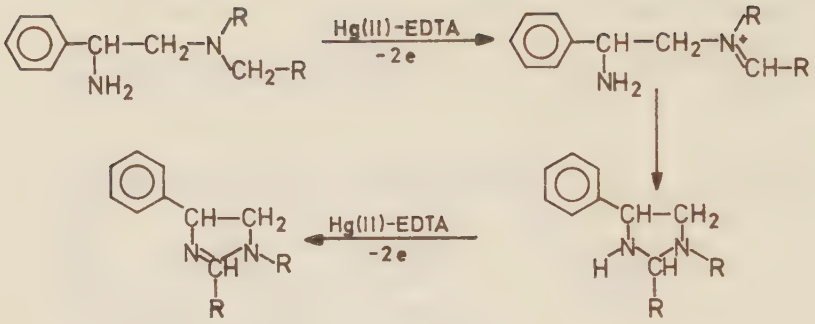
Bei der Einwirkung von Quecksilber(II)-EDTA-Komplex auf cyclische tertiäre Amine sind prinzipiell zwei Reaktionen denkbar:



a. Die Dehydrierung verläuft ohne Nachbargruppenbeteiligung nach rein statistischem Prinzip.
Bei sterisch gleichwertigen Methylengruppen in Nachbarschaft zum Stickstoff läuft die Dehydrierung in alle drei Richtungen. Bei tert. cyclischen Aminen muß also auch mit der Bildung exocyclischer Iminiumstrukturen, die leicht zur Carbonylverbindung und zum sek. Amin hydrolysieren, gerechnet werden [42].

---

42) H. MÖHRLE, Arch.Pharm. (Weinheim), 299, 23 (1966).



b. Die Anwesenheit einer nukleophilen Nachbargruppe kann bewirken, daß die Dehydrierung in den Aminheterocyclus konformativ bevorzugt ist. Es kommt daher zur Bildung einer cyclischen Iminiumverbindung, die unter Ringschluß mit der Nachbargruppe reagiert. Das bicyclische Reaktionsprodukt kann ein zweites Mal dehydriert werden. Bei prim.-tert. Diaminen führt dies zu teilweise recht hydrolysebeständigen Amidinen [36, 41].

Auf den Verlauf dieser Reaktion sowie auf Ausbeute und Konstitution der Dehydrierungsprodukte üben mehrere Faktoren einen Einfluß aus.

1. Die Stellung der nukleophilen Nachbargruppe

Wenn bei der Bildung des Zwischenproduktes ein 5- oder 6-Ring entsteht, kann dieses gegebenenfalls erneut dehydriert werden.

2. Art und Nukleophilie der Nachbargruppe

Prinzipiell sollten nach dem postulierten Reaktionsmechanismus alle zur Mannichreaktion geeigneten H-aciden Gruppen einzusetzen sein [1].

Die Nukleophilie der Nachbargruppe kann sich jedoch auf die Ausbeute an Dehydrierungsprodukt auswirken.

Für die Natur der Dehydrierungsendprodukte sind die Substituenten der nukleophilen Nachbargruppe von entscheidender Bedeutung. Lassen sich diese leicht abspalten, so besteht die Möglichkeit der intramolekularen Stabilisierung zu einem Bicyclus, andernfalls hydrolysiert die bicyclische Iminiumverbindung zum Lactam.

3. Basizität und Ringgröße des cyclischen Amins

Voraussetzung für den Eintritt der Reaktion überhaupt ist das freie Elektronenpaar des Stickstoffs. Wird es durch Salzbildung gebunden, so verläuft die Reaktion mit einer gegenüber der freien Base beträchtlich verminderten Ausbeute. Sie versagt völlig bei den N-Oxiden [43].

Die Dehydrierung mit Quecksilber(II)-EDTA-Komplex verläuft nach stereoelektronischem Prinzip, d. h. es müssen freies Elektronenpaar des Stickstoffs und zu eliminierender Wasserstoff trans zueinander und in einer Ebene stehen. Bei kondensierten Systemen von kleineren Ringen wird diese Bedingung unter Umständen nicht erfüllt, sodaß die weitere Dehydrierung des bicyclischen Produkts ausbleibt [44].

Bei der Verwendung vinyloger N-funktioneller Carbonylverbindungen ist folgende Frage zu klären:

Reicht die Nukleophilie dieser Nachbargruppe für eine Addition an die intermediär anzunehmende Carbenium-Iminium-struktur aus ?

Einfache Carbonamide sind relativ schwache Basen. Ihre pK_a-Werte liegen um ca. 10 Einheiten tiefer als die der entsprechenden Amine [45]. Dies gilt ebenso für die "Enamine" des Dimedons, die als vinyloge Amide betrachtet werden können. Bei diesen Verbindungen läßt sich eine geringere Basizität gegenüber den Aminen durch mesomere Wechselwirkung der Carbonylgruppen über die π-Elektronen hinweg mit dem freien Elektronenpaar

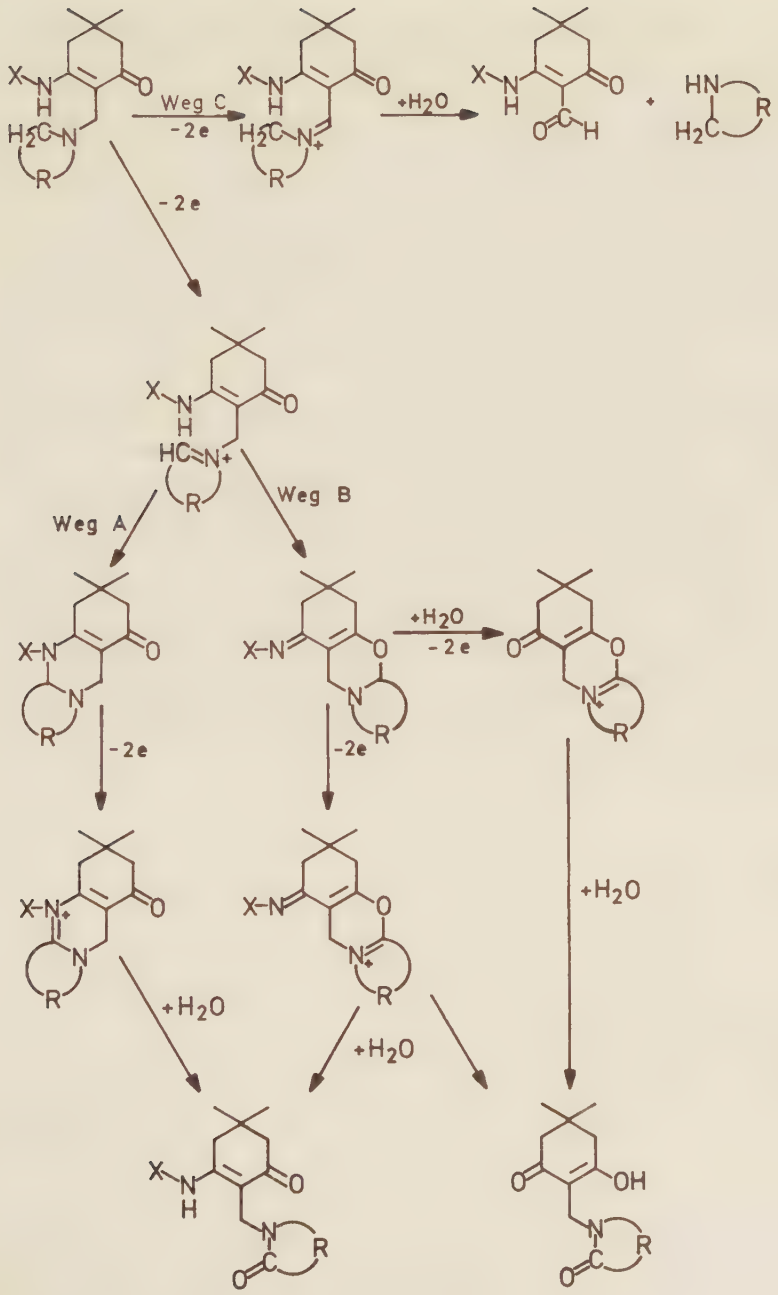
---

43) H. MÖHRLE, Arch.Pharm.(Weinheim), 298, 101 (1965).

44) H. MÖHRLE, Arch.Pharm.(Weinheim), 298, 664 (1965).

45) J. ZABICKY (Ed.), The Chemistry od Amides, Interscience Publishers, London - New York - Toronto, 1970.

des Stickstoffs einfach erklären. Sie bewirkt einerseits eine geringere Elektronendichte am Stickstoffatom und andererseits eine Steigerung der Nukleophilie der C = O Gruppe, sodaß diese ebenfalls als Nukleophil reagieren kann. Dafür, daß die Carbonylgruppe bei einem elektrophilen Angriff vorrangig reagiert, gibt es in der Literatur zahlreiche Hinweise. LEONARD und ADAMCIK berichten ausführlich über O-Alkylierung und Protonierung bei 3-Aminocyclohexenon-Derivaten [15]. Auch ALT und SPEZIALE bestätigen, daß Enaminoketone am Sauerstoff protoniert werden [14]. KRAMER untersuchte ebenfalls die Protonierung bei α, ß-ungesättigten ß-Aminocarbonylverbindungen und ermittelte dafür die Reaktionsgeschwindigkeitskonstanten: $K_O \gg K_N \gg K_C$ d. h. auch er kommt zu dem Ergebnis, daß vorrangig am Sauerstoff-, in geringem Maß am Stickstoff- und selten am Kohlenstoffatom protoniert wird [13].


Weg C
-2e
+H2O
-2e
Weg A
Weg B
+H2O
-2e
-2e
-2e
+H2O
+H2O
+H2O

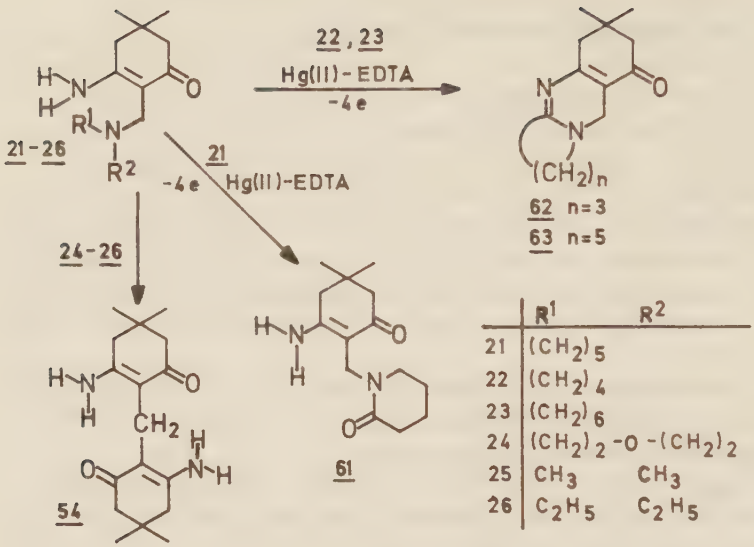
Das Vorliegen eines ambidenten Nukleophils könnte bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der tertiären Amine mit gleichzeitiger vinyloger Carbonsäureamidstruktur zu unterschiedlichen Reaktionsmechanismen führen und damit einen Einfluß auf das Verhältnis cyclisches Reaktionsprodukt - offenkettiges Lactam ausüben. Verfolgen wir Weg A des Reaktionsschemas (S.37), so kann einmal der Stickstoff der Amidfunktion der Ort der elektrophilen Substitution sein. Dies sollte nach den Erfahrungen bei der Dehydrierung von Diaminen über die Zwischenstufe des vinylogen Acylaminals zu den cyclischen vinylogen Acylamidinen führen, die zu Lactamamiden hydrolysieren können.
Bei Weg B des Reaktionsschemas (S. 37) reagiert der Sauerstoff der vinylogen Amidgruppe nukleophil mit der durch Dehydrierung erhaltenen Iminiumverbindung zu kondensierten 1,3-Oxazinderivaten. Diese Zwischenprodukte, die bei der zweiten Dehydrierung keinerlei Stabilisierungsmöglichkeit besitzen, sollten nach erfolgter Hydrolyse Lactamamide oder eventuell Lactam-Dimedon-Derivate ergeben.
Als dritte Möglichkeit muß eine Dehydrierung ohne Nachbargruppenbeteiligung nach Weg C des Reaktionsschemas (S.37) diskutiert werden. Hierbei müßten dann die entsprechenden Carbonylverbindungen und sek. Amine als Endprodukte gefunden werden können.

D Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der Mannichbasen mit primärer vinyloger Amidstruktur

1. Die Dehydrierungen wurden mit 8 Oxidationsäquivalenten des aus Quecksilberoxid und Dinatriumethylendiamintetraacetat hergestellten Dehydrierungsreagenzes unter Standardbedigungen durchgeführt.
Bei Annahme eines unter Nachbargruppenbeteiligung ablaufenden Reaktionsmechanismus' sollte die Dehydrierung der Verbindungen 21-26 zu kondensierten Chinazolinderivaten und / oder zu deren Hydrolyseprodukten, Lactamamiden oder Lactam-Dimedonderivaten führen.
Nach einstündiger Reaktionszeit konnten tatsächlich cyclische Dehydrierungsprodukte und auch deren Hydrolyseprodukte in recht guten Ausbeuten erhalten werden.
Allerdings wurde beim Morpholin-, Dimethylamin-, und Diethylaminderivat keines der erwarteten Endprodukte gefaßt. In diesen Fällen wurde neben den eingesetzten Ausgangssubstanzen die Methylen-bis-Verbindung 54 der ursprünglichen Enaminoketone erhalten.(s. Reaktionsschema S. 60 Weg B und C)
Über ähnlich negative Befunde bei der Dehydrierung von Morpholinverbindungen ist schon mehrfach berichtet worden [40,44].

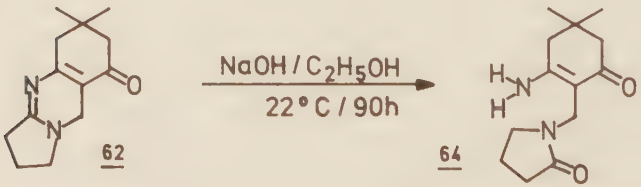
---

vgl. 40) S. 90
44) S. 666



	R^1	R^2
21	$(CH_2)_5$	
22	$(CH_2)_4$	
23	$(CH_2)_6$	
24	$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$	
25	CH_3	CH_3
26	C_2H_5	C_2H_5

Zur Erhärtung der vorgeschlagenen Struktur von 62 wurde versucht, die Substanz zum entsprechenden Lactam zu hydrolysieren. Dazu wurde 62 90 Stunden bei Raumtemperatur unter NaOH-Zusatz magnetisch gerührt. Es erfolgte quantitative Umsetzung zu dem gewünschten Lactam [39].



vgl. 39) S. 26-27

2. Spektrales Verhalten der Dehydrierungsprodukte 61-64

Die IR- und NMR-Spektren zeigen die erwarteten Veränderungen im Vergleich zu den Spektren der Ausgangssubstanzen. Es ist eine eindeutige Unterscheidung der cyclischen vinylogen Acylamidine bzw. Chinazolinderivate von den offenkettigen Lactamen möglich.

2.1 IR-Spektroskopie

Bei den IR-Spektren von 62 und 63 ist besonders auffallend das Fehlen der NH-Valenzschwingungen, die bei den Ausgangsverbindungen und den Lactamamiden sowohl für freie als auch für assoziierte NH-Gruppen beobachtet werden.

Bei Protonierung der vinylogen cyclischen Acylamidine erscheint eine stark absorbierende Bandengruppe im Bereich zwischen 1700 cm^{-1} bis 1500 cm^{-1}, die sehr charakteristisch und daher von einigem diagnostischen Wert bei der Erkennung der Acylamidinpartialstruktur ist[40].

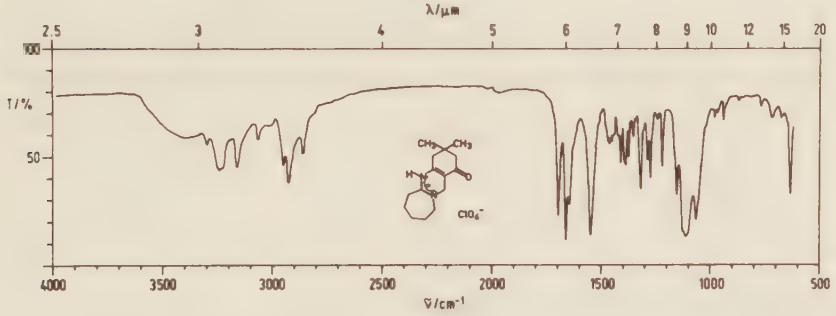


Abbildung 13: IR-Spektrum von 63-Perchlorat (KBr)

Die IR-Spektren der Lactamamide 61 und 64 weisen im C=O-Absorptionsbereich mehrere starke Banden auf, die u. a. auf die vinyloge Carbonamid- und die Lactamamidstruktur zurückgeführt werden können.

2.2 NMR-Spektroskopie

Die Zuordnung der Protonensignale der cyclischen Dehydrierungsprodukte sei am Beispiel des NMR-Spektrums von 62 erläutert.

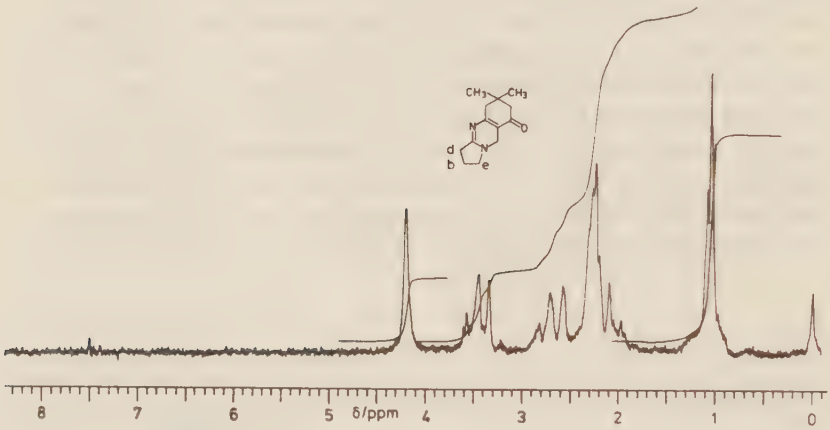


Abbildung 14: NMR-Spektrum von 62 ($CDCl_3$)

Die Protonen des cyclischen aliphatischen Amins erscheinen als zwei grobe Tripletts und ein Multiplett, die folgendermaßen zugeordnet werden können: δ =3,43 ppm (t, 2 H) für H_e, δ =2,7 ppm (t, 2 H) für H_d und δ =1,9 - 2,3 ppm (m, 2 H) für H_b. Das Multiplett der Protonen H_b wird von den Signalen der Methylenprotonen des Cyclohexenonringes überlagert.

Durch das Fehlen zweier Protonen des cyclischen Amins wird der Schluß nahegelegt, daß eine Dehydrierung unter Nachbargruppenbeteiligung erfolgte. Ferner werden keine durch Deuteriumoxid austauschbaren Protonen registriert, die bei den Lactamamiden noch gefunden werden, sodaß die bis dahin noch mögliche offenkettige Lactamstruktur ausscheidet und somit ein cyclisches Dehydrierungsprodukt angenommen werden muß.

Bei dem durch Hydrolyse von 62 erhaltenen vinylogen Lactamamid 64 erscheinen die zum Lactam-Stickstoff α -ständigen Protonen H_c als grobes Triplett bei δ =3,4 ppm. Eine deutliche Tieffeldverschiebung für die der Lactamcarbonylgruppe benachbarten Protonen H_d zu δ =2,6 - 2,15 ppm ist zu verzeichnen. Da es von den Signalen der beiden Methylenprotonen des Cyclohexenonringes überlagert wird, ist eine genaue Abtrennung vom Signal für die restlichen beiden Protonen des cyclischen Lactams H_f nicht möglich. Strukturbeweisend für die offenkettige Lactamform erscheinen die Protonen des vinylogen Amid-Stickstoffatoms H_a als ein breites durch Deuteriumoxid austauschbares Signal bei δ =7,0 - 5,65 ppm.

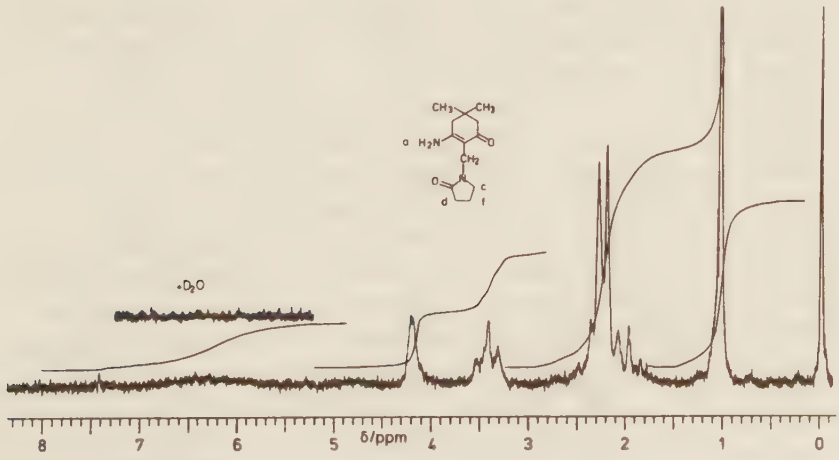


Abbildung 15: NMR-Spektrum von 64 ($CDCl_3$)

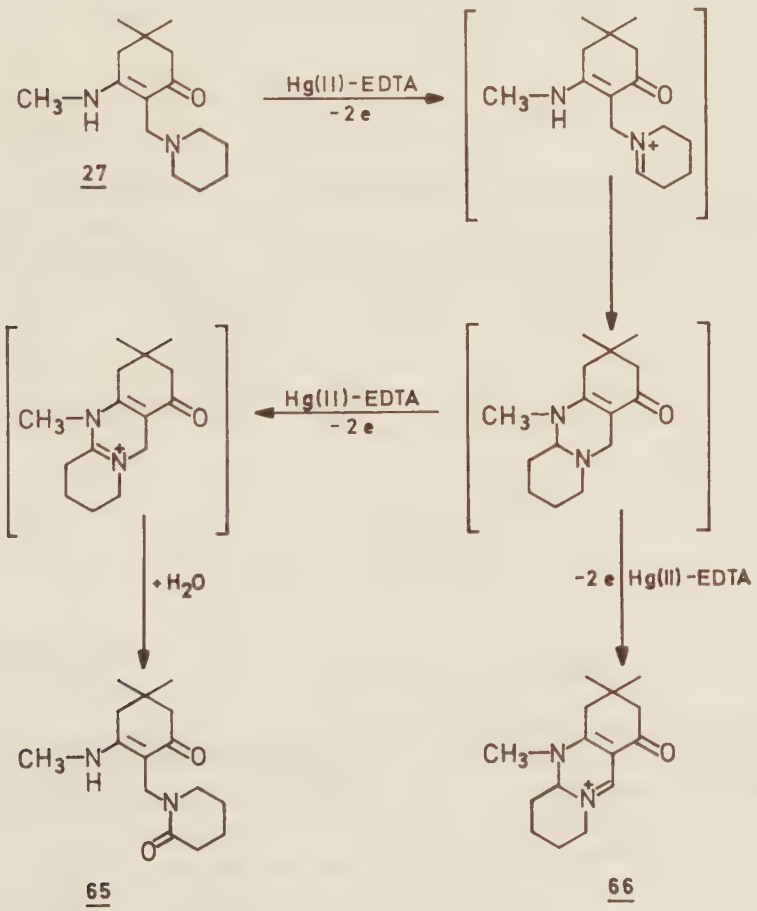
E Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der 2-Aminomethyl-3-methylamino-cyclohexenon-Verbindungen 27-32

Nachdem durch Dehydrierung der Mannichbasen 21-26 mit prim. vinyloger Amidstruktur bewiesen war, daß die nukleophilen Eigenschaften der α-ß-ungesättigten ß-Aminocarbonylverbindungen ausreichen, um eine Nachbargruppenbeteiligung zu bewirken, sollten nun tert. Amine mit sekundärer vinyloger Amidfunktion dehydriert werden.
Wie bei den entsprechenden prim. Amiden verlief die Dehydrierung der Substanzen 27-32 mit 8 Oxidationsäquivalenten unter Standardbedingungen bei Variation des tert. Aminanteils recht unterschiedlich.

1. 5,5-Dimethyl-3-methylamino-2-piperidinomethyl-2-cyclohexen-1-on (27)

Die Dehydrierung von 27 verlief unauffällig. Der Ansatz färbte sich nur schwach gelb und kurz nach Beginn der Reaktion wurde die Abscheidung elementaren Quecksilbers und bald darauf die von freier EDTA beobachtet. Durch Extraktion des neutralen und ammoniakalischen Dehydrierungsansatzes konnten zwei Stoffe isoliert werden. Die Verbindung 66, die aus der basischen Fraktion gewonnen wurde, überraschte dadurch, daß sie durch Zugabe einer ethanolischen $Mg(ClO_4)_2$ - Lösung ausgefällt wurde. Sie zeigte im Dünnschichtchromatogramm eine auffällige Fluoreszenzlöschung und blieb in allen basischen Fließmitteln an der Startlinie. Nach der Elementaranalyse mußten in diesem Salz Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff im Verhältnis $C_{15}H_{23}N_2$ vorliegen, was auf eine um 3 Wasserstoffe ärmere Verbindung als die eingesetzte Substanz 27 schließen ließ, und somit einem 4-Elektronenentzug entsprach. Das ungewöhnliche Verhalten bei dünnschichtchromatographischen Untersuchungen und die Tatsache, daß die Verbindung kein saures, wie bei den Hydrogensalzen von Basen stets nachweisbares Proton besaß, dennoch aber Salzcharakter aufwies, legte die Vermutung nahe, daß es sich um ein Dehydrierungsprodukt mit Quartärstruktur

handeln müßte. Durch Kombination aller Informationen wie IR- und NMR-Spektren und Elementaranalyse konnte die endgültige Struktur für ein cyclisches Amidiniumsalz 66 festgelegt werden.
Dem Neutralstoff wurde aufgrund seiner spektroskopischen Daten die Struktur des vinylogen Lactamamids 65 zugeordnet. Neben 65 wurde die Methylen-bis-Verbindung 55 dünnschichtchromatographisch in der Neutralphase nachgewiesen.



27 65 66

1.1 Spektroskopische Daten

Das IR-Spektrum des Hauptproduktes 65 zeigt erwartungsgemäß im NH-Valenzschwingungsbereich zwei breite schwache Banden bei 3265 cm^{-1} und 3150 cm^{-1}. Der C = X - Valenzschwingungsbereich zeigt neben der auch in der Ausgangsverbindung zu beobachtenden Absorption bei 1560 cm^{-1} eine zweite bei 1610 cm^{-1}, die der neu hinzugekommenen 6-Ring-Lactamcarbonylfunktion zugeschrieben wird.

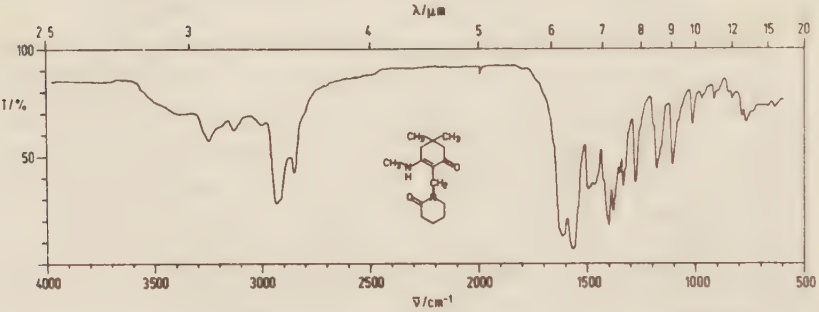


Abbildung 16: IR-Spektrum von 65 (KBr)

Im Gegensatz zu dem IR-Spektrum von 65, ist das des tricyclischen vinylogen Amidiniumsalzes 66 oberhalb 3100 cm^{-1} nahezu transparent. Im C = X - Valenzschwingungsbereich ist eine stark absorbierende Dreier-Bandengruppe bei 1660, 1610 und 1540 cm^{-1} vorhanden, die bereits bei den Salzen von 62 und 63 gefunden wurde. (s. Beschreibung der Versuche S. 121/3, vgl. S. 41)

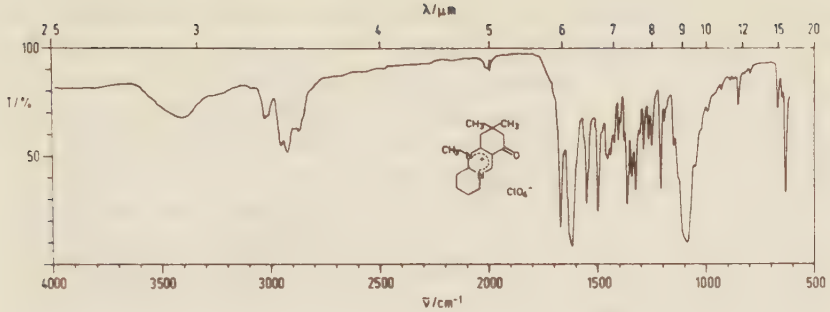


Abbildung 17: IR-Spektrum von 66 (KBr)

Das NMR-Spektrum von 65 zeigt nach Anzahl und chemischer Verschiebung die erwarteten Protonensignale, wie das analoge prim. Lactamamid 61. Das durch Deuteriumoxid austauschbare NH-Signal H_a wird bei δ = 8,2 ppm registriert.

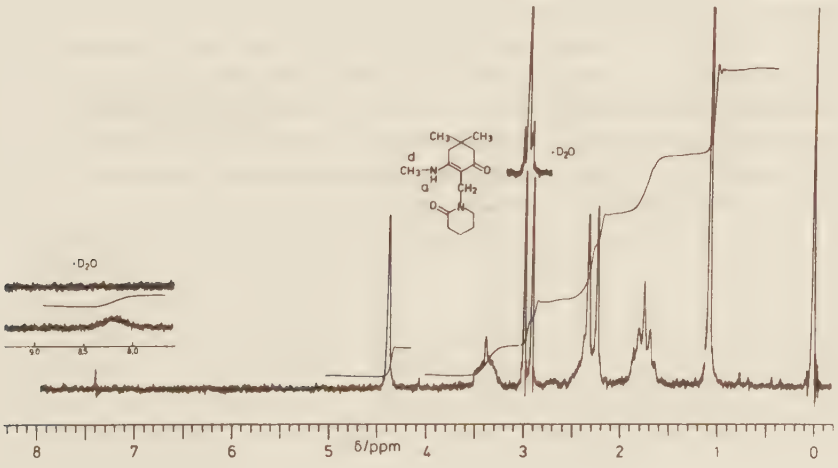


Abbildung 18: NMR-Spektrum von 65 in $CDCl_3$

Das für das Amidiniumsalz 66 erhaltene NMR-Spektrum unterscheidet sich wesentlich von denen bisher gefundener Amidine 62 und 63 und Lactamamide. Auffällig ist die paramagnetische Verschiebung des der Carbonylgruppe benachbarten Methylenprotonensignals H_e um ca. 0,5 ppm nach δ =2,8 ppm, das dazu noch durch Deuteriumoxid austauschbar wird.
Durch die Bildung des vinylogen Amidinium-Systems liegt eine Elektronendelokalisierung vor, die eine elektronische Entkopplung des ursprünglichen vinylogen Carbonamid-Systems zur Folge hat. Die vorliegende Struktur entspricht in Bezug auf die α-Methylengruppe zur Carbonylfunktion einer aktivierten Alkyl-Keton-Verbindung und erklärt somit den basenkatalysierten Austausch der Protonen H_e. Das bei den Amidinen 62 und 63 bei ca. δ =4,2 ppm liegende Singulett für die Protonen H_a der Methylengruppe des mittleren Heterocyclus (s. Seite 42, Abb. 14) ist im Spektrum von 66 nicht registrierbar. An Stelle dessen wird ein breites Signal bei δ =4,4 - 3,5 ppm gefunden, das den Protonen H_c zugeordnet wird. Auch das Singulett der $\overset{+}{\text{N}}$-CH_3-Gruppe wird, verglichen mit der Ausgangsverbindung 27, um 0,5 ppm nach tieferem Feld verschoben bei δ =3,43 ppm beobachtet. Das bei relativ tiefem Feld registrierte Signal bei δ =5,9 — 5,5 ppm, welches eine schwache Triplettstruktur besitzt, entspricht dem angulären Proton H_b. Für das olefinische Proton H_a wird eine chemische Verschiebung von δ =8,7 ppm gemessen. Das Signal fällt mit dem des Pyridins für C_5D_4HN zusammen. Nach D_2O-Zusatz sind zwei getrennte Signale für H_a und C_5D_4HN zu erkennen.

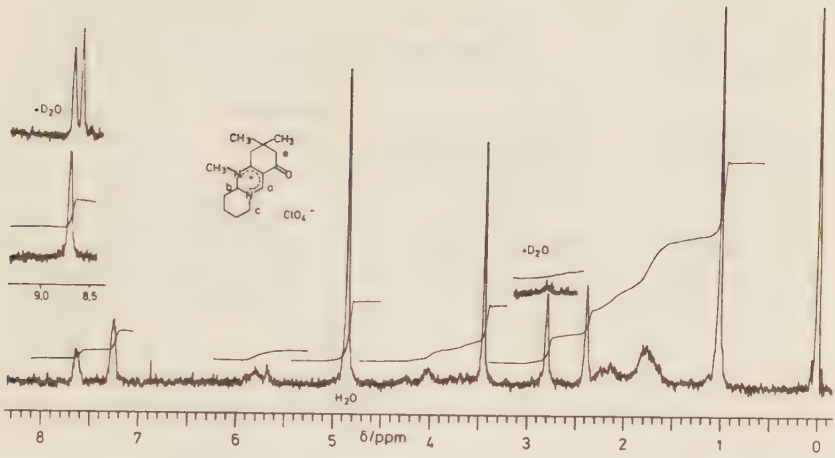
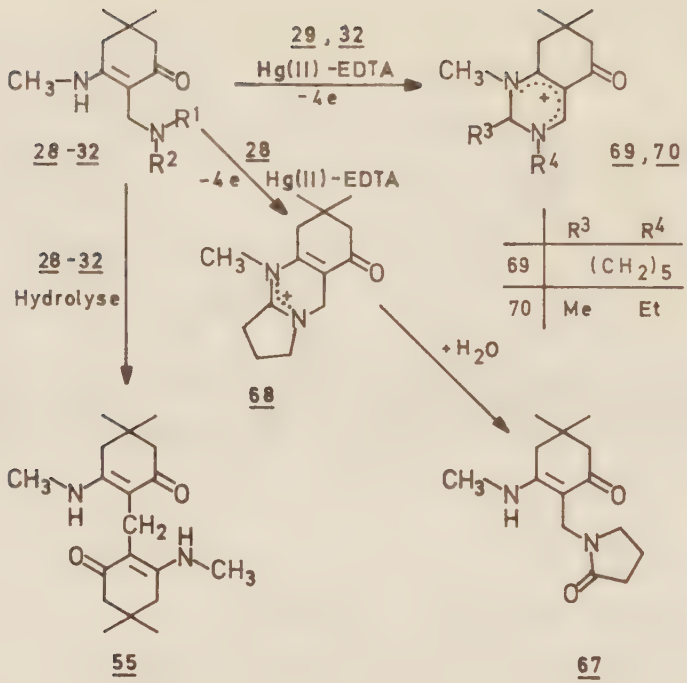


Abbildung 19: NMR-Spektrum von 66 (Pyridin-d_5)

2. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der Verbindungen 28-32

Für die übrigen 3-Methylamino-cyclohexenon-derivate wurde der Anteil an Methylen-bis-Verbindung 55 immer beträchtlicher und lag bei den Substanzen 31 und 32 bei 70 % der Rohausbeute. Daneben wurden weitere cyclische Amidiniumsalze 68-70 und das Lactamamid 67 in teilweise recht guten Ausbeuten erhalten. Etwas überraschte das Ergebnis der Dehydrierung von 32, dem Diethylaminderivat, da sonst in keinem der durchgeführten Versuche eine Reaktionsbeteiligung einer Diethylaminverbindung beobachtet werden konnte. Wohingegen eine Dyhydrierung von nichtcyclischen Aminoalkoholen unter Nachbargruppenbeteiligung der Hydroxylgruppe schon länger bekannt ist [41, 42].



	R3	R4
69	$(CH_2)_5$	
70	Me	Et

	28	29	30	31	32
R1				Me	Et
R2				Me	Et

Bei der Dehydrierung der prim. Enaminoketone 21-26, ebenso wie bei der der Verbindungen 27-32 konkurrieren offensichtlich eine direkte Oxidation der Mannichbasen und eine Hydrolyse. Aus den Hydrolyseprodukten können unter Rekombination wieder dehydrierbare Substanzen z. B. Aminale gebildet werden. Um festzustellen, ob die Bildung der Methylen-bis-Verbindungen auf den Einfluß des Quecksilber(II)-EDTA-Komplexes zurückgeführt werden kann, oder ob es sich nur um eine hydrolytische Spaltung der eingesetzten Mannichbasen handelt, wurde 31, die Verbindung mit dem größten Methylen-bis-Anteil von 72 %, mit der entsprechenden Menge Dinatrium-EDTA in 50proz. Ethanol eine Stunde am Rückfluß gekocht. Es konnte gezeigt werden, daß 31 nahezu quantitativ in die Methylen-bis-Verbindung 55 überführt wurde. (vgl. Reaktionsschema S.60 , Weg B und C)

2.1 Spektroskopisches Verhalten der Verbindungen 67 - 70

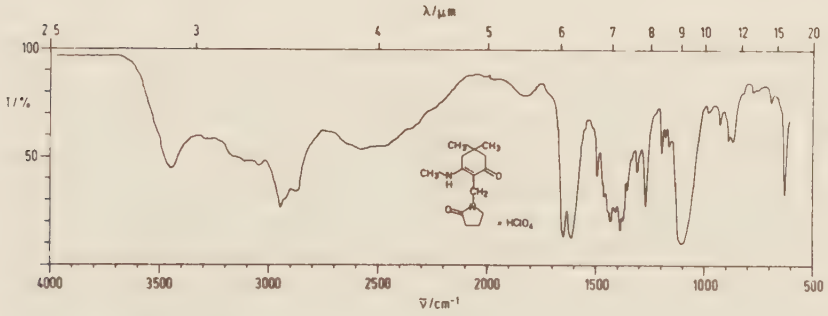


Abbildung 20: IR-Spektrum von 67-Perchlorat (KBr)

In Übereinstimmung mit der postulierten Struktur enthält der XH-Valenzschwingungsbereich des IR-Spektrums von 67-Perchlorat eine breite Bande bei 3465 cm^{-1} von mittlerer Intensität[15, 46]. Für den Doppelbindungsbereich werden zwei scharfe Absorptionen von großer Stärke bei 1650 und 1610 cm^{-1} registriert.

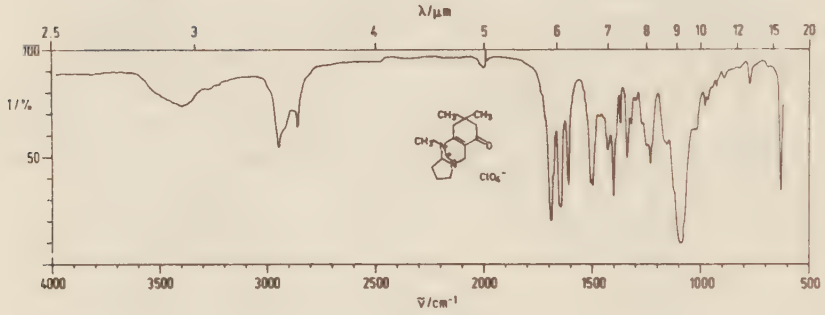


Abbildung 21: IR-Spektrum von 68 (KBr)

Für die quartären Amidiniumverbindungen 69 und 70, die im NH-Valenzschwingungsbereich nahezu transparent sind, wird im C = X - Schwingungsbereich die gleiche Bandengruppe zwischen 1700 und 1500 cm^{-1} gemessen wie bei 66, für die die vinyloge Amidiniumcarbonylstruktur verantwortlich ist. Eine echte vinyloge Acylamidiniumstruktur liegt dagegen ausschließlich bei der Verbingung 68 vor, deren Bandengruppe sich gegenüber der von 66, 69 und 70 durch eine Erhöhung der Wellenzahlen um ca. 30 - 35 cm^{-1} unterscheidet.

46) J.DABROWSKI, K.KAMIENSKA-TRELA und A.J.SADLEJ, J. Mol. Structure, 12, 185 (1972).

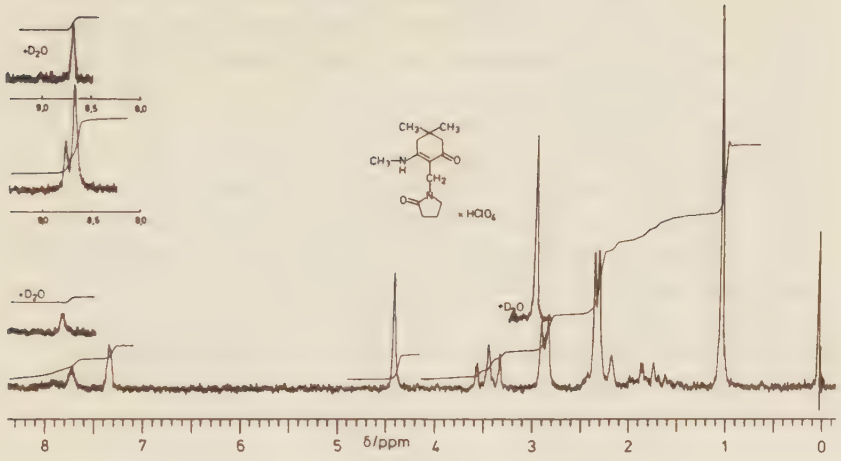


Abbildung 22: NMR-Spektrum ovon 67 - Perchlorat in Pyridin-D_5

Das NMR-Spektrum des Perchlorats von 67 zeigt die erwarteten Protonensignale bei fast gleicher Lage wie 65. Eine Zuordnung bereitet daher keine Schwierigkeiten.
Durch die Verwendung von Pyridin-D_5 als Lösungsmittel erfolgt eine Umsetzung mit den Hydrogensalzen der Lactamamide und man erhält das Spektrum des freien vinylogen Lactamamids und ein zusätzliches ebenfalls durch D_2O austauschbares Signal für den protonierten Stickstoff des Pyridins.
Für die Verbindungen 69 und 70 sollten vergleichbare NMR-Daten zu erwarten sein wie für 66. Tatsächlich waren bei beiden Substanzen die Protonen H_e der der Carbonylfunktion benachbarten Methylengruppe bei der Aufnahme des Spektrums in Pyridin-D_5 durch

Deuteriumoxidzugabe austauschbar. Dies war nur erklärlich, wenn eine elektronische Entkopplung der ursprünglichen vinylogen Carbonamidstruktur durch die Bildung des vinylogen Amidinium-Systems eingetreten war, denn 69 und 70 stellen in Bezug auf ihre α -Methylengruppe zur Ketofunktion aktivierte Alkyl-Keton-Verbindungen dar.

Dagegen findet in dem vinylogen Acylamidiniumsalz 68 kein durch Pyridin-D_5 katalysierter und durch Deuteriumoxid bewirkter Austausch der Protonen H_e statt. Dies ist verständlich, weil die Carbonylgruppe elektronisch dem ursprünglichen Zustand weitgehend entspricht, und deshalb keine durch eine Ketonfuktion aktivierte α -Methylengruppe gebildet wird.

Für die Methylenprotonen H_a von 68 wird vergleichsweise zu den vinylogen Amidlactamen 65 und 67 ein Singulett bei unveränderter Resonanzlage von δ =4,4 ppm registriert.

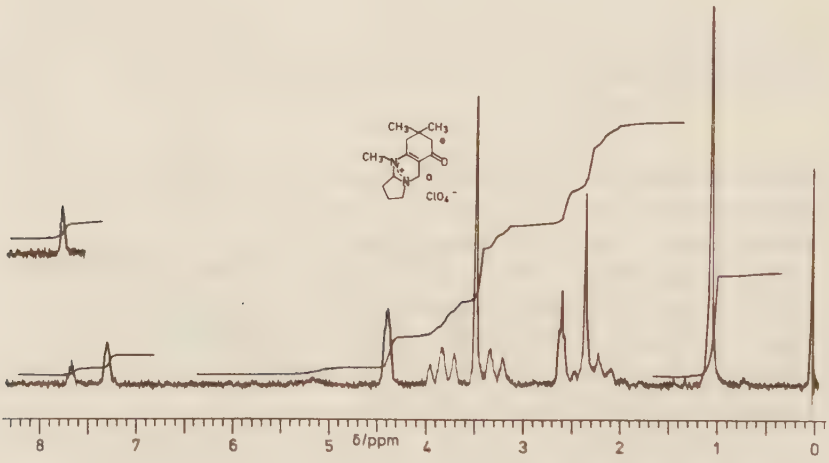


Abbildung 23: NMR-Spektrum von 68 in Pyridin-D_5

Für alle Amidiniumsalze gemeinsam gilt, daß die Lage der Doppelbindungen im Kation nicht fixiert ist, da ein resonanzhybridisiertes Ion vorliegt, bei dem jedem der beiden Stickstoffatome die C = N^+ - Doppelbindung zugeordnet werden kann [47].

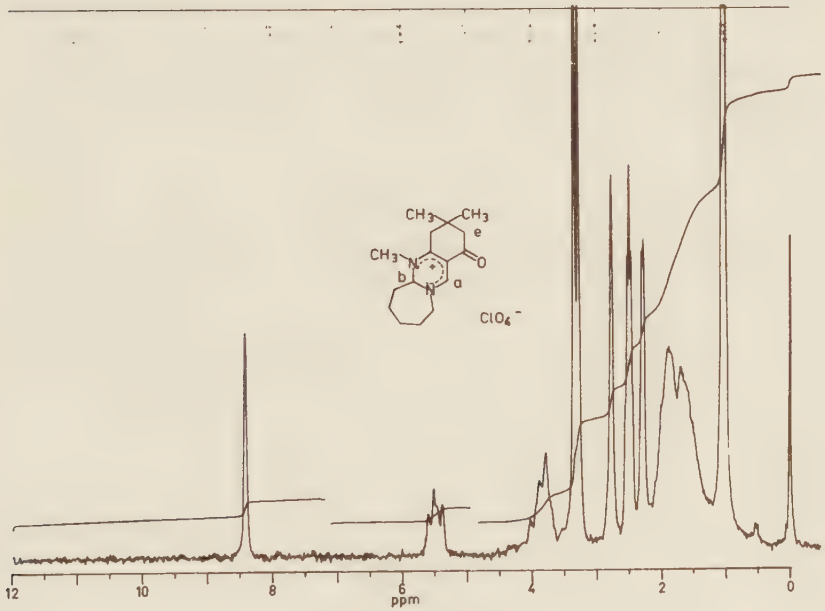


Abbildung 24: NMR-Spektrum von 69 (DMSO-d_6)

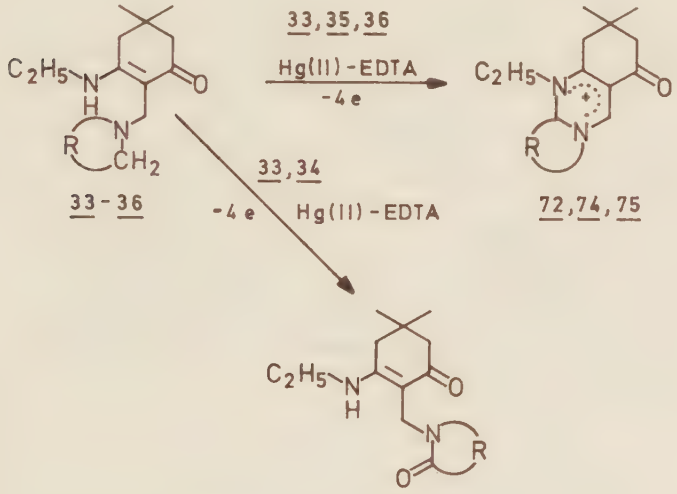
47) R.L. SHRINER und F.W. NEUMANN, Chem.Rev. 35, 376 (1944).

Das NMR-Spektrum von 69 läßt nach Anzahl und chemischer Verschiebung die erwarteten Resonanzsignale erkennen. Die Zuordnung kann analog dem Spektrum von 66 durchgeführt werden.

Für das anguläre Proton H_b wird ein deutliches Triplett bei δ =5,5 ppm erhalten. Das Methinproton H_a liefert bei δ =8,4 ppm ein Singulett. Diese beiden Signale und der oben erwähnte Austausch der Protonen H_e bei der Aufnahme des Spektrums in Pyridin-d_5 bestätigen die für 69 vorgeschlagene Struktur.

F Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der 2-Amino-methyl-3-ethylamino-cyclohexenon-Verbindungen 33-38

1. Um festzustellen, ob die Bildung quartärer Amidiniumsalze bei der Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung auf die 3-Methylamino-cyclohexenon-Verbindungen 27 - 32 beschränkt ist, sollte durch Variation des Amid-Stickstoff-Anteils versucht werden, einen allgemein gültigen Reaktionsmechanismus zu formulieren. Die Dehydrierung der Verbindungen 33 - 38 erfolgte unter Standardbedingungen mit 8 Oxidationsäquivalenten. Wie bei den vorangegangenen Versuchen lieferten die ersten vier Glieder dieser Reihe 33 - 36 entweder tricyclische Chinazolinioderivate und / oder offenkettige Lactamamide in recht guten Ausbeuten.

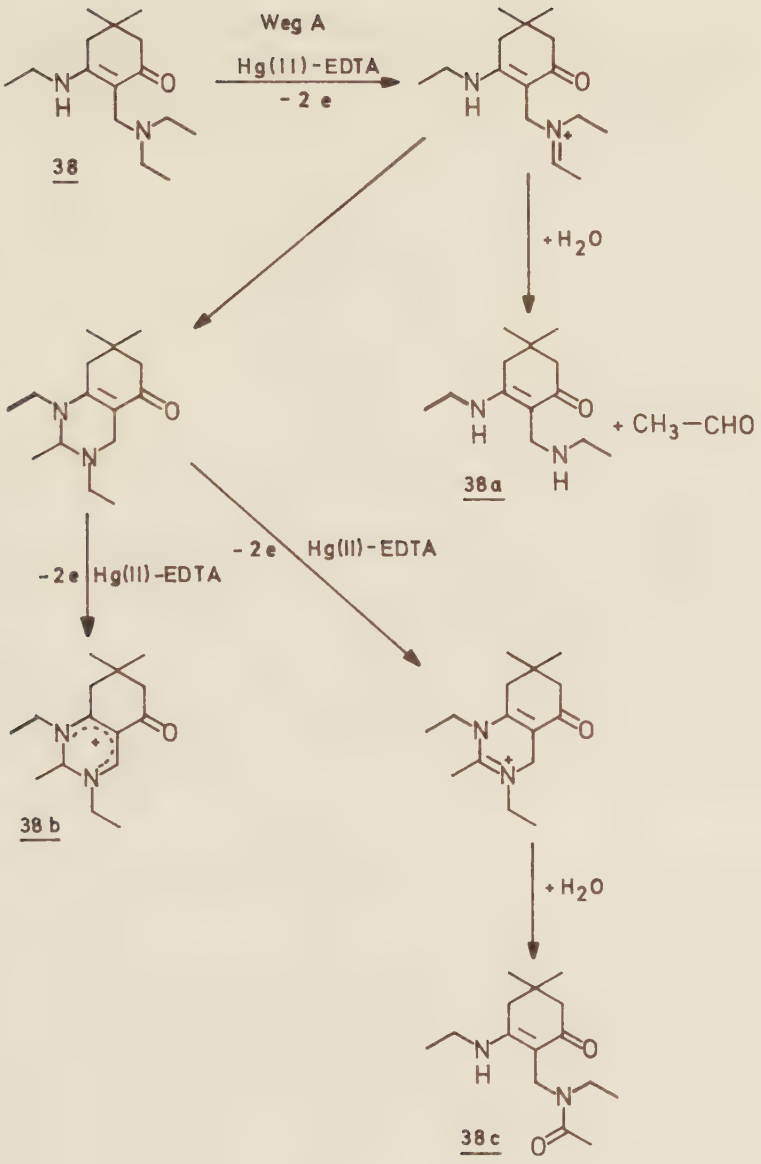


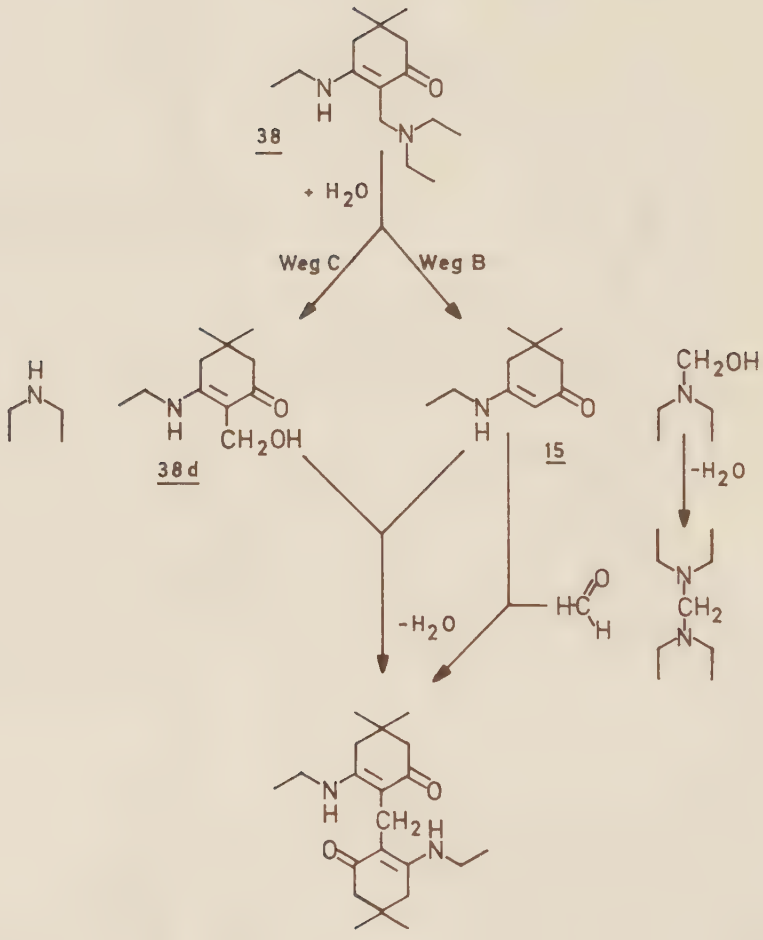
	R
33,71,72	$(CH_2)_4$
34,73	$(CH_2)_3$
35,74	$(CH_2)_5$
36,75	$(CH_2)_2-O-CH_2$

Die Dehydrierung versagte bzw. lieferte nicht die gewünschten Produkte bei den Dimethyl- und Diethylverbindungen 37 und 38. Hierbei konnten neben geringen Mengen Ausgangssubstanz nur das Methylen-bis-Produkt 56 und 3-Ethylamino-5, 5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (15) nachgewiesen werden. Umso mehr überraschte, daß das Morpholinderivat 36, bei dem zwar eine äußerst geringe Quecksilberabscheidung von nur 21 % bezogen auf 4 Oxidationsäquivalente ermittelt wurde, in sehr geringer Ausbeute eine tricyclische Amidiniumverbindung 75 lieferte.
Wenn die Ergebnisse, die MÖHRLE [41,42] bei der Quecksilber (II)-EDTA-Dehydrierung von nicht cyclischen Aminoalkoholen gefunden hat, auf die der nicht cyclischen tert. Amine mit einer Enaminoketonfunktion in geeigneter Nachbarstellung übertragbar sind, wie die Dehydrierung von 32 bestätigte, so sollten z.B. bei der Dehydrierung von 38 das sek. Amin 38a und Acetaldehyd und/oder das den Lactamen entsprechende N-Acetylprodukt 38c oder aber ein dem Amidiniumsalz 70 entsprechendes Produkt 38b erhalten werden.(s. Reaktionsschema S.59 Weg A)
Die Ergebnisse zeigen aber, daß auch hier eine mit der Dehydrierung konkurrierende Reaktion bevorzugt abläuft und zu der Methylen-bis-Verbindung 56 führt. (s. Reaktionsschema S. 60 Weg B und C)
Das Enaminoketon 15 konnte in allen Fällen dünnschichtchromatographisch nachgewiesen werden. Eine der Methylolverbindung 38d entsprechende Substanz 23a wurde bei der Herstellung der Verbindung 23 erhalten. (s. Beschreibung der Versuche S.94)

---

41) vgl.S. 124
42) vgl.S. 25


Weg A
Hg(II)-EDTA
- 2 e
38
+ H_2O
38a
+ CH_3—CHO
- 2 e Hg(II)-EDTA
- 2 e Hg(II)-EDTA
38 b
+ H_2O
38c


38
+ H2O
Weg C
Weg B
38d
15
-H2O
-H2O
56

2. Spektroskopische Daten der Dehydrierungsprodukte 71-75

Die durch die IR- und NMR-Spektren gefundenen Werte weisen nur geringe Veränderungen gegenüber denen auf, die für vergleichbare Verbindungen der Methylamino-cyclohexenon-Reihe erhalten wurden.

2.1. IR-Spektroskopie

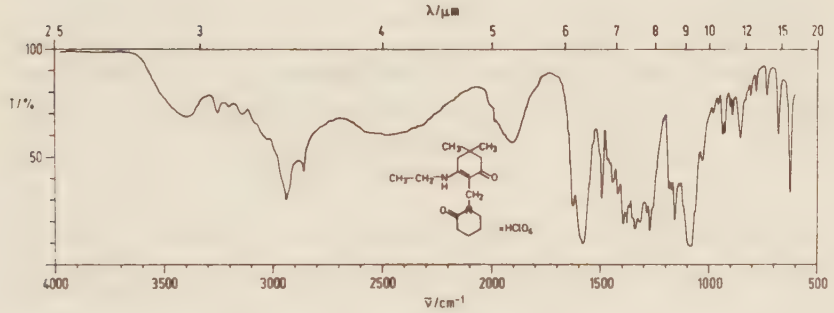


Abbildung 25: IR-Spektrum von 71 (KBr)

Das IR-Spektrum des offenkettigen Lactamamids 71 zeigt den Erwartungen entsprechend in der NH-Valenzschwingungsregion zwei schwache Banden bei 3270 cm^{-1} und 3155 cm^{-1}.
Im C = X — Valenzschwingungsbereich wird eine starke Bande bei 1580 cm^{-1} mit einer kräftigen Schulter bei 1620 cm^{-1} registriert. Diese sind der Lactam- und vinylogen Amidcarbonylgruppe zuzuschreiben.

Bei den IR-Spektren der cyclischen Amidiniumsalze, die im X-H-Valenzschwingungsbereich oberhalb 3200 cm^{-1} nahezu transparent sind, wurden die gleichen drei Banden beobachtet wie bei den bisher untersuchten Quartärsalzen. Bei 75 liegen sie bei 1660, 1620 und 1530 cm^{-1}. Sie werden der vinylogen Acylamidiniumstruktur zugeordnet.

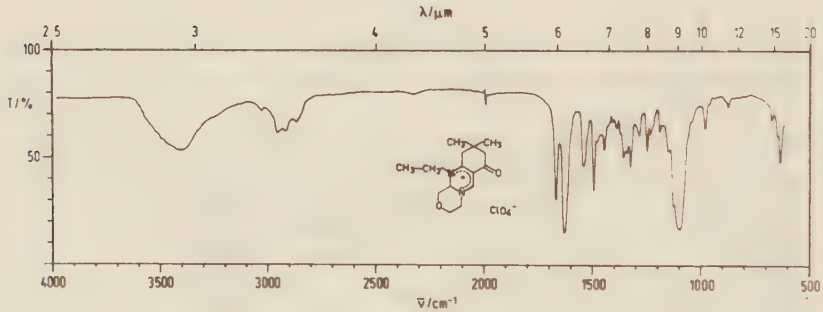


Abbildung 26: IR-Spektrum von 75 (KBr)

2.2 NMR-Spektroskopie

Am Beispiel des NMR-Spektrums von 71 soll die Zuordnung der Resonanzsignale der Lactamamide durchgeführt werden.

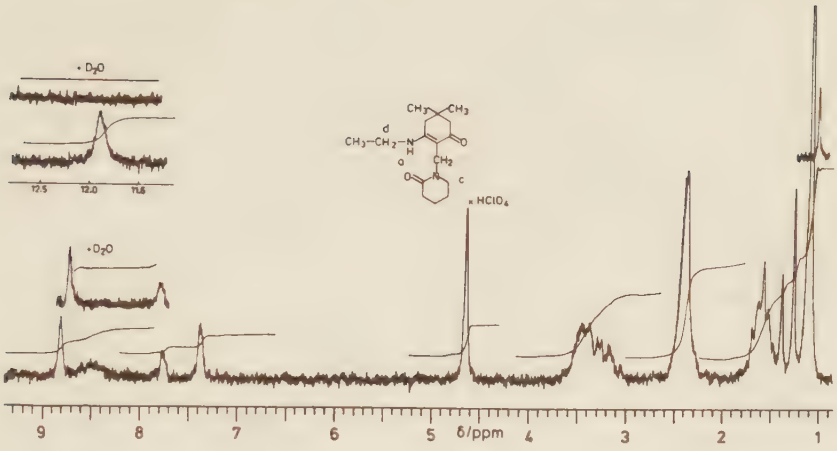


Abbildung 27: NMR-Spektrum von 71 - Perchlorat (Pyridin-d_5)

Durch die unsymmetrische Aufspaltung der Signale für die aliphatischen Protonen des cyclischen Amins wurde die Annahme einer Dehydrierung unter Nachbargruppenbeteiligung der Enaminoketonstruktur bestätigt. Die chemische Verschiebung lag für die Protonen H_c bei δ = 4,17 - 3,0 ppm. Das Signal bildete durch Überlagerung mit dem der Protonen H_d ein breites grob strukturiertes Multiplett, das eine Zuordnung von Kopplungen nicht zuließ. Ein breites, durch Deuteriumoxid austauschbares Signal für das Amidproton H_a bei δ = 8,67 - 8,18 ppm kann strukturbeweisend für das Vorliegen eines offenkettigen Lactamamids gewertet werden.
Für die tricyclischen Verbindungen 72, 74 und 75 ergeben sich nur geringe Änderungen der chemischen Verschiebung der ent-

sprechenden Protonensignale verglichen mit denen anderer Amidiniumsalze 66, 69 und 70.
Zur Interpretation der Resonanzsignale soll das Spektrum von 72 verwandt werden.

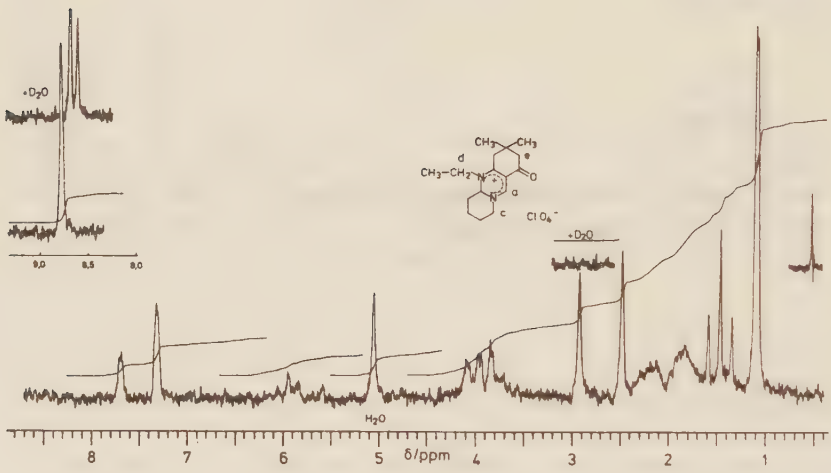


Abbildung 28: NMR-Spektrum von 72 (Pyridin-D_5)

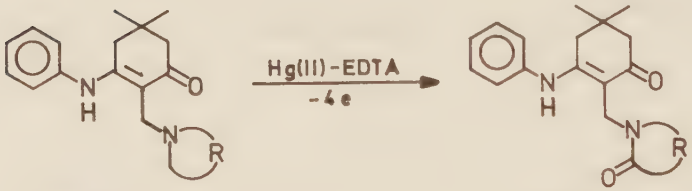
Das Singulett für das Methinproton H_a wurde von einem der Störsignale des Pyridins - D_4 bei δ =8,78 ppm überlagert, von dem es sich aber nach D_2O - Zusatz deutlich absetzte. Die Protonen H_c und H_d der den beiden Stickstoffatomen des vinylogen Amidiniumsystems benachbarten Methylengruppen lieferten ein

breites Multiplett mit der Intensität von 4 Protonen bei δ =4,25 - 3,52 ppm. Das Singulett der neben der Carbonylgruppe befindlichen Protonen H_e bei δ=2,92 ppm konnte nach D_2O - Zugabe ebenso wenig wie die der entsprechenden Resonanzsignale der Verbindungen 74 und 75 registriert werden. Voraussetzung für diesen Austausch war die Aufnahme der Spektren in Pyridin - D_5, also in einem basischen Lösungsmittel. Der Beweis, daß es sich hierbei tatsächlich um einen basisch katalysierten Austausch durch Deuteriumoxid handelt, konnte dadurch erbracht werden, daß bei Verwendung von DMSO - D_6 als Lösungsmittel keine austauschbaren Protonen auftraten. (vgl. S. 48)

G Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der 2-Aminomethyl-3-anilino-cyclohexenon-Verbindungen 39-44

1. Dehydrierung von 3-Anilino-5,5-dimethyl-2-piperidinomethyl-2-cyclohexen-1-on und 3-Anilino-5,5-dimethyl-2-(1-pyrrolidinylmethyl)-2-cyclohexen-1-on (39, 40)

Die Dehydrierungsansätze von 39 und 40 färbten sich schwach gelb. Nach einstündiger Reaktionsdauer und langsamer Abkühlung auf Raumtemperatur wurde von elementarem Quecksilber und ausgefallener freier EDTA abgetrennt.
Aus der Neutralphase konnten neben der Methylen-bis-Verbindung 58 die jeweiligen Lactame in um 80 % liegenden Ausbeuten isoliert werden. Die Basenphase lieferte keine weiteren Reaktionsprodukte. Den Amidiniumsalzen entsprechende Verbindungen können hier ausgeschlossen werden.



39,40 76,77

	R
39,76	$(CH_2)_4$
40,77	$(CH_2)_3$

1.1 Spektroskopische Daten

Am Beispiel von 77 soll die Auswertung der Spektren gezeigt werden. Das IR-Spektrum weist im X - H - Valenzschwingungsbereich eine breite Bande mit einem Absorptionsmaximum bei 3220 cm^{-1} auf. Abweichend von bisherigen Untersuchungen[48,49,50] wird für die Lactamcarbonylschwingung eine Absorption bei 1635 cm^{-1} registriert. Die Banden bei 1580 cm^{-1} und 1560 cm^{-1} konnten schon in der Ausgangssubstanz 40 beobachtet werden.

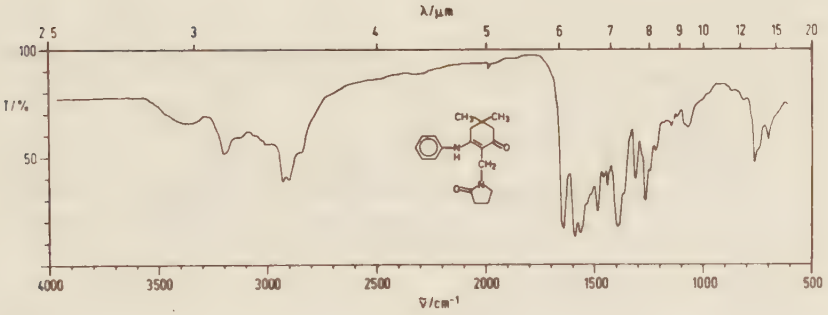


Abbildung 29: IR-Spektrum von 77 (KBr)

48) D.E. EDWARDS und T.SINGH, Can.J. Chem. 32, 683 (1954).
49) H. MÖHRLE, Arch.Pharm.(Weinheim), 297, 474 (1964).
50) H.J. HEDIGER, Infrarotspektroskopie, 111 (1971) Akademische Verlagsgesellschaft Frankfurt am Main.

Das NMR-Spektrum enthält die auch bei anderen vinylogen Lactamamiden beobachteten Signalgruppen der Protonen des Lactamringes. Durch den Zusatz von Deuteriumoxid konnte nur ein langsamer Austausch des NH-Protons erzielt werden.

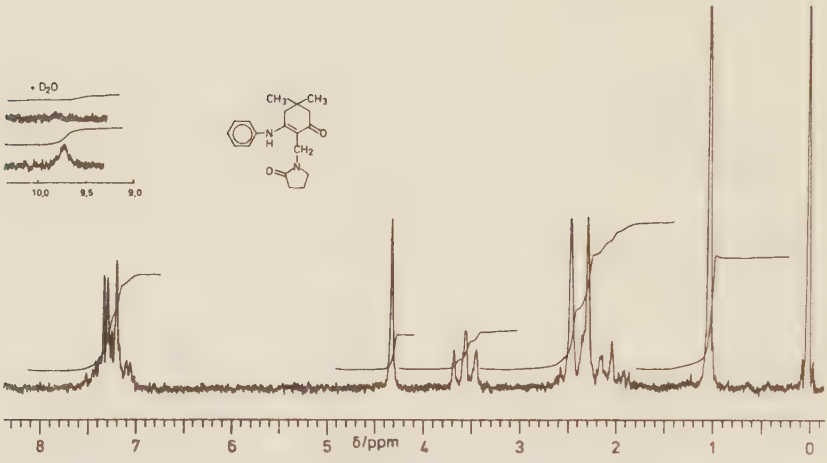
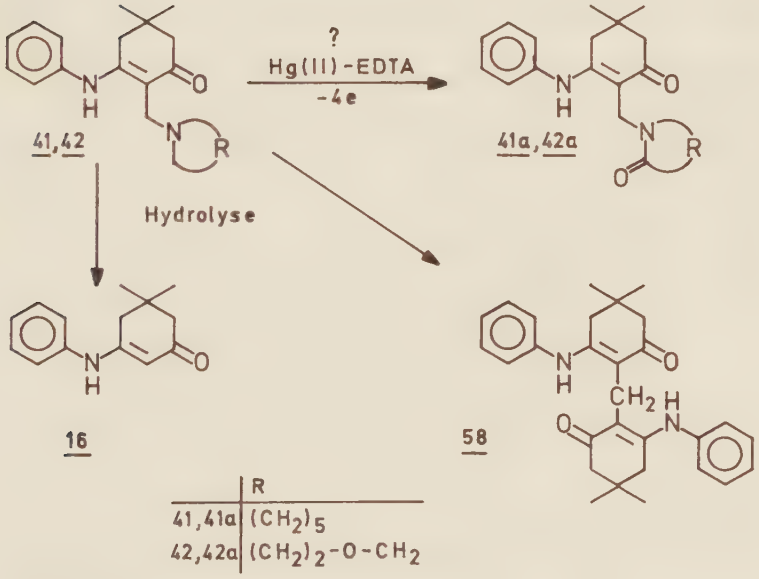


Abbildung 30: NMR-Spektrum von 77 ($CDCl_3$)

2. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 3-Anilino-2-hexamethyleniminomethyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on und 3-Anilino-5,5-dimethyl-2-morpholinomethyl-2-cyclohexen-1-on (41, 42)

Die Dehydrierungen von 41 und 42 mit 8 Oxidationsäquivalenten unter Standardbedingungen lieferten keines der erwarteten Dehydrierungsprodukte, bzw. es konnte keines von ihnen isoliert werden. Die besondere Schwierigkeit lag in der Trennung der anfallenden Neutralstoffe.



	R
41,41a	$(CH_2)_5$
42,42a	$(CH_2)_2$-O-CH_2

Von den jeweils zu vermutenden Lactamamiden 41a und 42a konnten zwar die Methylen-bis-Verbindung 58 und als dritter Neutralstoff das Enaminoketon 16 durch fraktionierte Kristallisation teilweise abgetrennt werden, jedoch gelang es nicht, die erwarteten Lactamamide zu isolieren. Auch eine säulenchromatographische Trennung führte nicht zu dem gewünschten Erfolg. Die Produkte erwiesen sich als recht hydrolyseempfindlich, wie Versuche mit den entsprechenden Verbindungen 76 und 77 bestätigt haben.
Die Basenphase der Dehydrierung von 41 lieferte ein hellbraunes Öl, aus dem dünnschichtchromatographisch ca. sechs Reaktionsprodukte nachgewiesen werden konnten. Eine Trennung dieser Verbindungen wurde nicht durchgeführt. Bei der Dehydrierung von 42 konnten aus der Basenphase etwa 40 % der Ausgangssubstanz zurückgewonnen werden. (vgl. S. 39 und die dort genannten Literaturangaben [40, 44])

3. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 3-Anilino-2-dimethylaminomethyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on und 3-Anilino-2-diethylaminomethyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (43, 44)

Die Aufarbeitung der Dehydrierungsansätze von 43 und 44 lieferte überraschenderweise neben der Methylen-bis-Verbindung 58, 3-Anilino-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (16) und den Ausgangsverbindungen 43 und 44 eine Substanz, die mit Hilfe der Elementaranalyse, der IR-, Massen- und NMR-Spektren als 3-Anilino-2-ethoxymethyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (78) erkannt wurde. Es konnte wieder gezeigt werden, daß z. B. 43 durch die Einwirkung von reiner Dinatrium-EDTA-Lösung weitgehend hydrolytisch gespalten wird. In dem Hydrolyseansatz konnten durch dünnschichtchromatographische Vergleiche und IR-Spektren die Verbindungen 58 und 78 nachgewiesen werden.
Vergleicht man die insgesamt schlechteren Dehydrierungsergebnisse der vinylogen Anilide mit denen der N-unsubsti-

tuierten oder denen der N-alkylsubstituierten vinylogen Amide, bei deren Dehydrierung eine Nachbargruppenbeteiligung festgestellt worden war, so dürfte die verminderte Nukleophilie der aromatischen Derivate und die damit verbundene geringere Reaktionsbereitschaft dieser Verbindungen gegenüber elektrophilen Agenzien der Grund für die geringen Ausbeuten sein.

3.1 Spektroskopische Daten von 78

Das IR-Spektrum von 78 bestätigt die vorgeschlagene Struktur. Es wird bei 3290 cm^{-1} eine NH-Valenzschwingung beobachtet. Im C = X - Valenzschwingungsbereich treten drei Banden mit Absorptionsmaxima bei 1600, 1575 und 1505 cm^{-1} auf. Die für die aliphatische Ethergruppe charakteristische Bande wird bei 1070 cm^{-1} registriert [51].

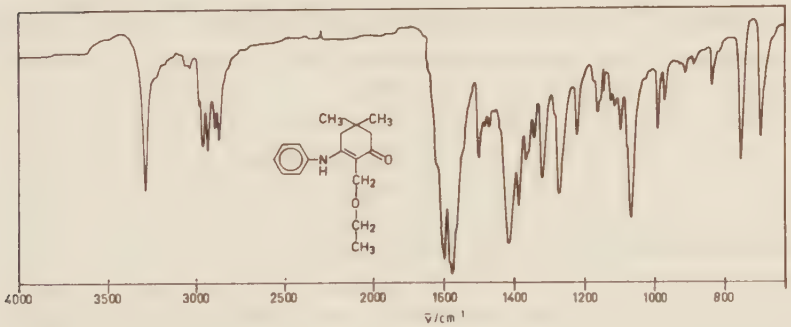


Abbildung 31: IR-Spektrum von 78 (KBr)

51) L.J. BELLAMY, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, 2. Aufl., Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1966, S. 88.

Im NMR-Spektrum von 78 ist weder ein Signal für die aliphatischen Protonen des tert. Amins der Ausgangssubstanz, noch ein Singulett für das olefinische Proton von 16 zu erkennen.

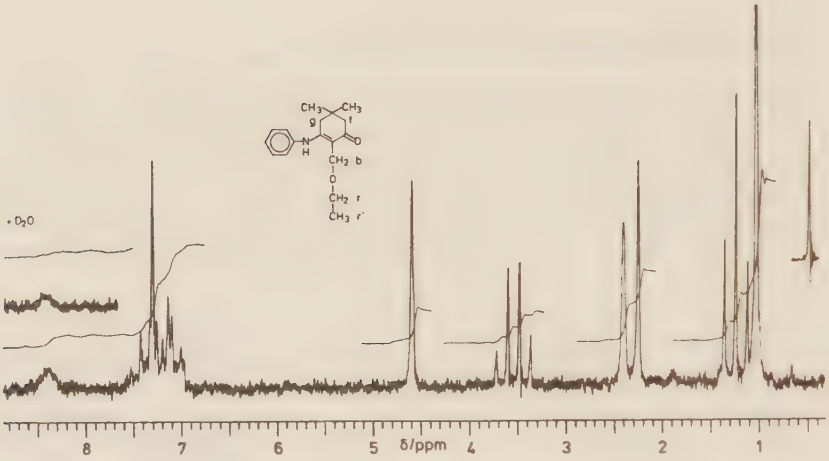


Abbildung 32: NMR-Spektrum von 78 ($CDCl_3$)

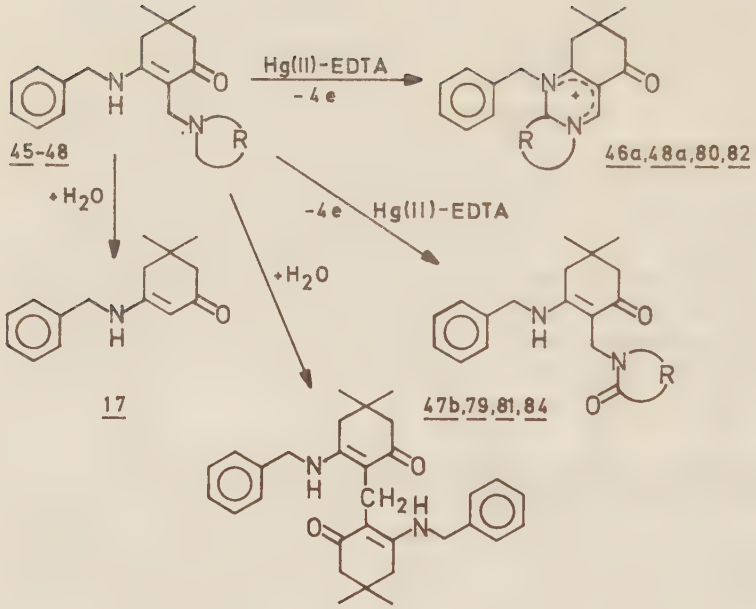
Es bleibt aber ein Singulett bei δ=4,58 ppm erhalten, das in seiner Resonanzlage dem der Protonen H_b der Lactamamide sowie dem der Ausgangssubstanz entspricht. Die Integration der Signale H_g, H_f und H_b ergibt ein Protonenverhältnis von 2 : 2 : 2. Damit scheidet auch die Methylen-bis-Verbindung 58 als mögliche Struktur aus. Für die Ethylgruppe wird das typische Aufspaltungsmuster und die entsprechende Lage der Signale gefunden. Die Protonen H_r erscheinen bei δ=3,55 ppm als Quadruplett und die der Methylgruppe $H_{r'}$ bei δ=1,23 ppm als Triplett.

H Quecksilber (II)-EDTA-Dehydrierung der 2-Aminomethyl-3-benzylamino-cyclohexenon-Verbindungen 45-50

Um den Einfluß der Substituenten am C-3 des Cyclohexenonringes auf den Verlauf der Dehydrierung gründlicher zu studieren, wurden am C-2 verschieden substituierte 3-Benzylamino-cyclohexenon-Verbindungen in die Untersuchungen mit einbezogen. Die Verbesserung der nukleophilen Eigenschaften des Amid-Stickstoffs sollte auf die Dehydrierungsergebnisse einen günstigen Einfluß haben. Diese Annahme konnte weitestgehend durch die Resultate, die bei der Dehydrierung von 3-Benzylamino-cyclohexenon-Derivaten 45-48 erhalten wurden, bestätigt werden. Wie bei den bisher untersuchten Substanzen, bei deren Dehydrierung eine Nachbargruppenbeteiligung des Enaminoketonanteils beobachtet worden war, verlief auch die Dehydrierung der Verbindungen 45 - 50 bei Variation des tert. Amins recht unterschiedlich.

1. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 45-48

In den Etherextrakten der neutralen Dehydrierungsansätze von 45, 46 und 48 wurden die entsprechenden Lactamamide 79, 81 84 in Ausbeuten zwischen 35 und 60 % neben wechselnden Mengen der Methylen-bis-Verbindung 60 und dem Enaminoketon 17 gefunden. Der neutrale Etherextrakt von 47 lieferte nur 3 % der theoretischen Ausbeute. Daraus konnte eine der Verbindung 47b entsprechende Substanz nicht isoliert werden. Anschließend wurde der neutrale und ammoniakalisierte Ansatz mit Chloroform extrahiert. Aus den dabei gewonnenen Ölen konnten nur bei 45 und 47 durch Zusatz einer ethanolischen $Mg(ClO_4)_2$-Lösung die tricyclischen Amidiniumsalze 80 und 82 erhalten werden. Die vergleichbaren Produkte 46a und 48a konnten nicht gewonnen werden.



	R
45,79,80	$(CH_2)_4$
46,46a,81	$(CH_2)_3$
47,47b,82	$(CH_2)_5$
48,48a,84	$(CH_2)_2-O-CH_2$

1.1 Spektroskopisches Verhalten der Dehydrierungsprodukte von 45-48

Die Spektroskopischen Daten der bei der Dehydrierung anfallenden Verbindungen erlauben eine eindeutige Strukturzuordnung. Die IR-Spektren der Lactamamide 79, 81 und 84 weisen im X-H-Valenzschwingungsbereich eine schwache bis mittelstarke sehr breite Bande um 3400 cm^{-1} auf. Nur das IR-Spektrum von 84 zeigt eine zusätzliche schwache bei 3215 cm^{-1} liegende Absorption, die eventuell einer assoziierten NH-Schwingung zugeordnet werden kann. Im Amid-Vinylog-Bandenbereich wird für alle vinylogen Lactamamide eine recht breite starke Bande bei 1580 cm^{-1} gefunden. Zum Teil sind oberhalb 1600 cm^{-1} noch kleinere Schultern zu erkennen, die eventuell auf verschiedene AV-Banden und die Lactamcarbonylschwingung hinweisen.

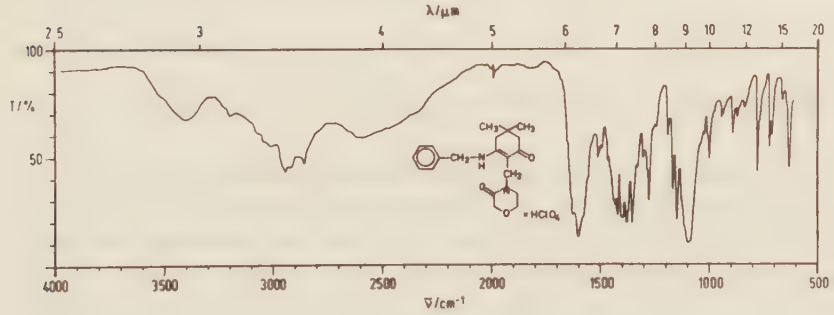


Abbildung 33: IR-Spektrum von 84-Perchlorat (KBr)

Bei den Chinazolinio-Derivaten erhält man die für sie charakteristische starke Bandengruppe zwischen 1700 cm^{-1} und 1500 cm^{-1}.

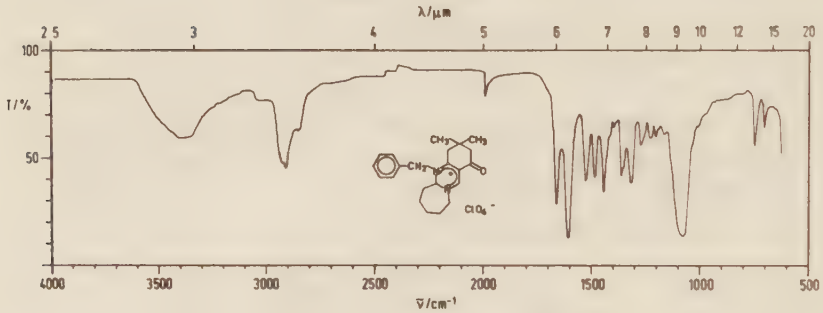


Abbildung 34: IR-Spektrum von 82 (KBr)

Die NMR-Spektren der beiden Verbindungsarten unterscheiden sich signifikant durch die Lage der mit Deuteriumoxid austauschbaren Protonen. Zur Diskussion sollen die Spektren von 79 und 82 herangezogen werden.

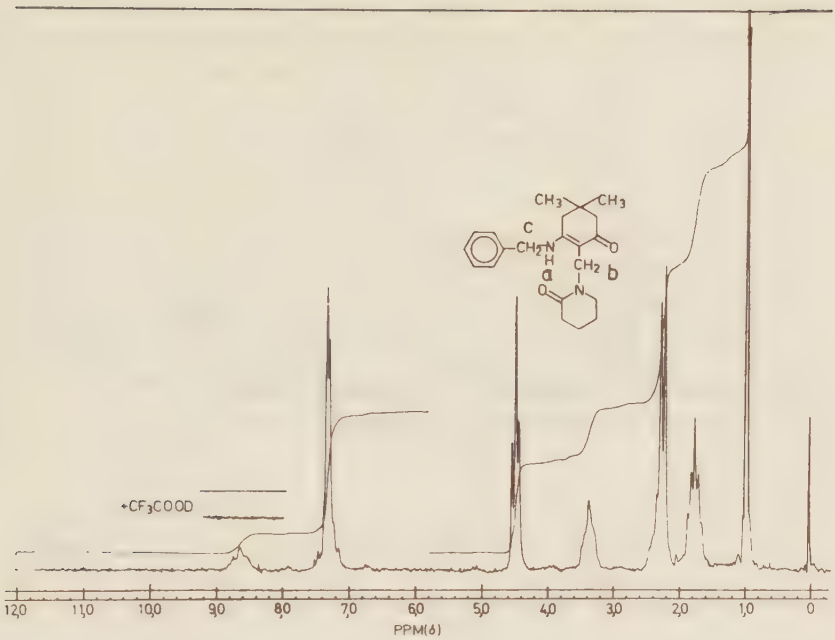


Abbildung 35: NMR-Spektrum von 79 in $CDCl_3$

Für die offenkettige Verbindung wird für das austauschbare Proton H_a der vinylogen Amidfunktion ein breites Signal bei δ =8,58 ppm registriert. Auffallend ist die starke Tieffeldverschiebung der Protonen H_b von δ =3,44 ppm in der eingesetzten Mannichbase 45 nach δ =4,45 ppm, die dadurch von dem Dublett der Benzylprotonen H_c überlagert werden. Die unsymmetrische Aufspaltung der Protonensignale des Heterocyclus läßt keinen Zweifel an der vorgeschlagenen Struktur zu.

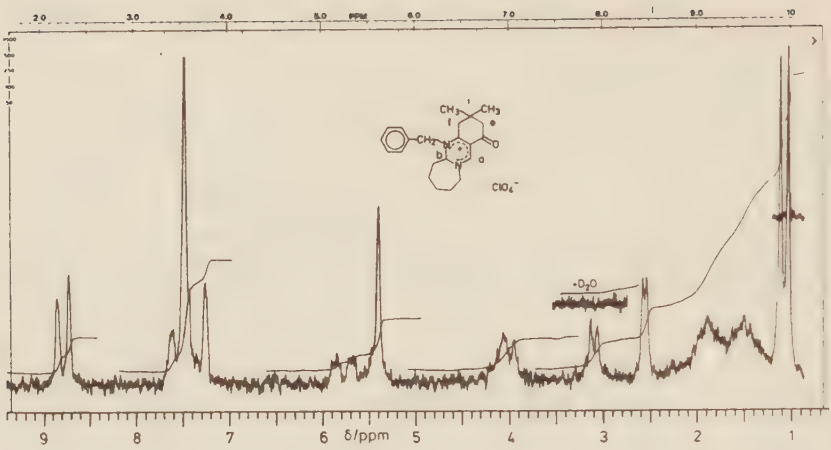
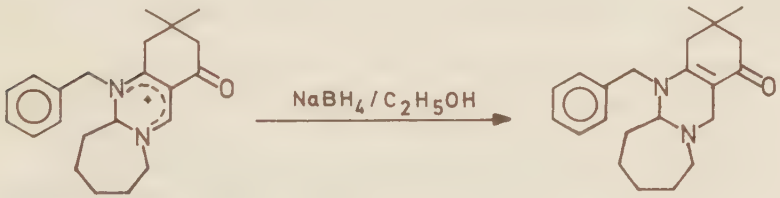


Abbildung 36: NMR-Spektrum von 82 (Pyridin-D_5)

Für das tricyclische Amidiniumsalz 82 wird ein Austausch der Protonen H_e durch Deuteriumoxid nur bei der Aufnahme in Pyridin beobachtet. (vgl. S. 48) Für das Methinproton H_a wird ebenfalls wieder ein Singulett bei relativ tiefem Feld bei δ =8,83 ppm gefunden. Die Protonensignale von H_e, H_f und H_i die üblicherweise als Singuletts erscheinen, werden hier als mehr oder weniger aufgespaltene Dubletts registriert, was auf die magnetische Nichtäquivalenz der beiden Protonenpaare H_e und H_f und die der beiden Methylgruppen H_i zurückzuführen ist. Das anguläre Proton H_b wird als breites um δ =5,77 ppm symmetrisches Multiplett beoabachtet.

2. Darstellung des vinylogen Acylaminals 83 durch Hydrierung der Amidiniumverbindung 82

Bei allen an sek. Amiden bisher durchgeführten Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierungen müßte die Reaktion über eine Aminalzwischenstufe formuliert werden können. Den cyclischen Acylaminalen, Zwischenprodukte bei der Bildung der quartären Amidiniumverbindungen, kommt daher bei allen Versuchen eine zentrale Stellung zu.
Durch partielle Hydrierung der cyclischen Amidiniumverbindung 82 sollte das entsprechende Acylaminal 83 hergestellt werden und dessen Anwesenheit bei der Dehydrierung 47 durch dünnschichtchromatographische Kontrollen nachzuweisen sein.



82 83

Da die Amidiniumsalze schon bei der Aufarbeitung der Dehydrierungsansätze ihre relative Beständigkeit gegenüber alkalischen wie sauren Medien bewiesen hatten, konnte die Hydrierung mit Natriumborhydrid vorgenommen werden. Bei Durchführung der Hydrierung bei Raumtemperatur trat augenblickliche Umwandlung des Amidiniumsalzes in die Ausgangsverbindung 47 ein. Die Reaktion wurde bei -20°C wiederholt. Der Verlauf der Hydrierung wurde dünnschichtchromatographisch verfolgt und der Ansatz sofort nach Beendigung aufgearbeitet und das entstandene unbeständige Aminal 83 in das Methojodid 83M überführt.

Eine hydrogenolytische Spaltung der C = N - Bindung, wie sie von LE BERRE und RENAULT [52] bei der katalytischen Hydrierung cyclischer Acylamidine in Gegenwart von Platinoxid beobachtet worden war, trat nicht ein. Dünnschichtchromatographische Vergleiche des rohen Aminals mit den org. Extrakten des Dehydrierungsansatzes von 47 ließen keinen Zweifel an dessen Anwesenheit zu.

2.1 Spektroskopische Daten von 83M

Die Quaternisierung tert. Amine legt die vorher veränderliche Konfiguration am Stickstoff fest und führt bei geeigneter Substitution zu diastereomeren Quartärsalzen. Dabei wird allgemein keine hohe Stereoselektivität beobachtet, sofern nicht sterische Gegebenheiten, die in der Konstitution des Amins begründet sind, die Bildung eines Diastereomers verzögern oder verhindern [53].

Im NMR-Spektrum von 83M sollte das Vorliegen eines diastereomeren Gemisches leicht zu erkennen sein. Das Vorliegen magnetischer Nichtäquivalenz der $N^+ - CH_3$ - Gruppen in den Diastereomeren führt zur Registrierung zweier getrennter Signale, aus deren Intensität das Mengenverhältnis der beiden Formen ermittelt werden kann.

---

52) A. LE BERRE und C. RENAULT, Bull.Soc. chim. Fr. 1969, 3139.

53) J. McKENNA, in E.L.ELIEL, N.L. ALLINGER, (Eds.) Topics in Stereochemistry , Vol. 5, S. 275, Wiley - Interscience New York - London - Sydney- Toronto.

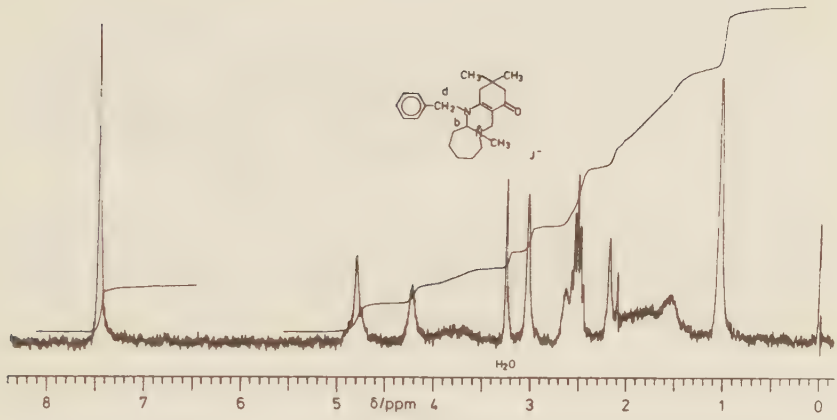


Abbildung 37: NMR-Spektrum von 83M ($DMSO-D_6$)

Für die $N^+ - CH_3$- Gruppe wurde nur ein Signal bei $\delta = 3{,}02$ ppm registriert, sodaß angenommen werden kann, daß nur eines der möglichen Diastereomeren gebildet worden ist. Das Resonanzsignal für das anguläre Proton H_b erscheint zusammen mit dem Singulett der Benzylprotonen H_d bei $\delta = 4{,}78$ ppm. In anderen Lösungsmitteln z. B. in $CDCl_3$ oder in Pyridin - D_5 sind beide Signale getrennt registrierbar. Die übrigen Protonen ergeben nach Anzahl und Resonanzlage die erwarteten Signale in weitgehender Übereinstimmung mit denen des Amidiniumsalzes 82.

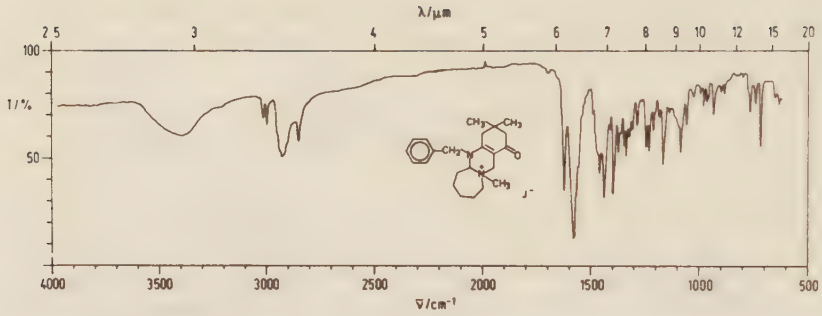


Abbildung 38: IR-Spektrum von 83M (KBr)

Das IR-Spektrum von 83M zeigt in Übereinstimmung mit der angenommenen Struktur keine Absorptionsbanden im NH-Valenzschwingungsbereich. Der C = X - Valenzschwingungsbereich enthält zwei Banden bei 1615 cm^{-1} und 1570 cm^{-1}, die der vinylogen Carbonamidstruktur zugeordnet werden können.

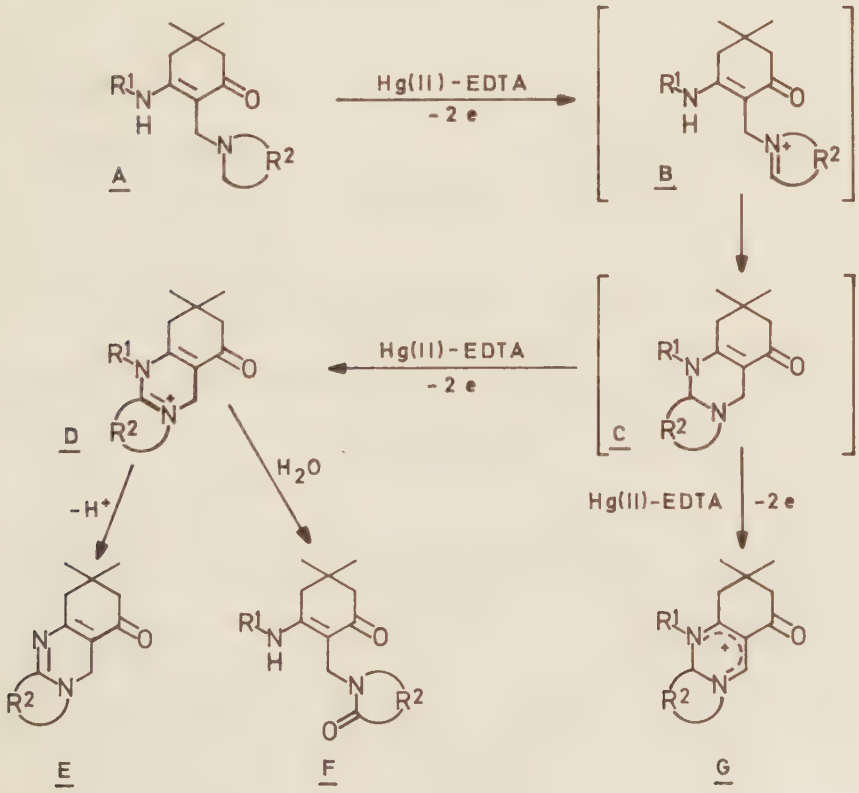
3. Dehydrierung der Verbindungen 49 und 50

Bei der Dehydrierung der beiden Benzylamino-cyclohexenonderivate 49 und 50 mit nichtcyclischem tert. Aminanteil konnten nach der üblichen Reaktionsdauer von einer Stunde nur die Hydrolyseprodukte 60 und 17 neben den Ausgangssubstanzen isoliert werden. Verbindung 60 wurde nach Abzug des Ethanols in Ausbeuten um 30 % der eingesetzten Menge direkt aus dem wäßrigen Dehydrierungsansatz in feinkristalliner Form gewonnen. Offensichtlich erfolgt die Hydrolyse der Verbindungen 49 und 50 so rasch, daß nur eine Dehydrierung der abgespaltenen Aminbruchstücke den relativ hohen Quecksilberverbrauch von 46 bzw. 62 % bezogen auf 4 Oxidationsäquivalente verursacht.

Zusammenfassung

Bei der Überprüfung der Gültigkeit des Vinylogieprinzips bei der Aminomethylierung von Formamiden wurden überraschenderweise keine N-Mannichbasen, sondern C-Substitutionsprodukte erhalten. Nach vorliegenden Untersuchungen ist dies auf die Enaminpartialstruktur zurückzuführen. Es gelang, dieses Reaktionsprinzip auch auf trans-s-trans-fixierte vinyloge Säureamide auszudehnen.

Die Quecksilber(II)-ethylendiamintetraacetat-Dehydrierung solcher Mannichbasen mit tert. Aminanteil zeigte indessen durch den Reaktionsverlauf, daß die vinyloge Carbonsäureamidfunktion durchaus noch als NH-acide Komponente reagieren kann.



Es entstanden über ein gemeinsames Zwischenprodukt C unter weiterer Dehydrierung Amidiniumverbindungen des Typs D, die sich entweder, wenn R = H war, unter Abgabe des Protons zu E stabilisieren oder andernfalls durch Hydrolyse zu den Lactamen F reagieren konnten.

Ein ganz neuer Typ G von hydrolysestabilen vinylogen quartären Amidiniumsalzen entstand, wenn die zweite Dehydrierung in die Methylengruppe der ursprünglichen Aminomethylgruppe verlief.

Diese ungewöhnliche neue Substanzklasse wurde durch spektroskopische Untersuchungen in ihrer Struktur gesichert und ihre Eigenschaften beschrieben.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

Allgemeine Angaben

SCHMELZPUNKTE:	Lindström-Gerät, nicht korrigiert (in °C)
IR-SPEKTREN:	Perkin-Elmer-Spektralphotometer 237 und 421, wenn nicht anders angegeben als KBr-Pressling
^{1}H-NMR-SPEKTREN:	Varian-Gerät A 60 A und Brucker-Gerät WH-270 (TMS als innerer Standard in den angegebenen Lösungsmitteln). Die Angaben erfolgten in ppm nach der δ-Skala
MASSENSPEKTREN:	Varian-Gerät CH 7 A
ELEMENTARANALYSEN:	Mikroanalytisches Laboratorium I. Beetz, Kronach und Pharmazeutisches Institut der FU-Berlin
UV-SPEKTREN:	Beckmann-DB-6-Spektralphotometer, in Methanol-Uvasol
DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAPHIE:	Grundausstattung der Fa. Desaga, Heidelberg, Kieselgel-Fertigplatten 60 F_{254} (Merck), Größe 20 x 20 cm, Laufstrecke 10 cm
FLIESSMITTEL (ml + ml):	I: Chloroform-Methanol-Ammoniak 90 + 9 + 1 II: Chloroform-Cyclohexan-Diethylamin 40 + 50+10
DETEKTION:	UV-Löschung oder Dragendorff's-Reagens[54]

54) H. THIES und F.W.REUTHER, Naturwissenschaften 41, 230 (1954).

A Aminomethylierung vinyloger N-monsubstituierter Formamide

1.1 Darstellung von 3-Anilino-propenal (1)

Eine Mischung von 5,4 g = (≙ 0,1 Mol) frisch destilliertem Propinal [9] und 10 ml Benzol wurden unter Eiskühlung und Rühren zu 10 g (≙ 0,1 Mol) Anilin und 20 ml Benzol langsam zugetropft. Das direkt ausfallende Rohprodukt wurde aus Benzol umkristallisiert.

Schmp. 122° Lit. [7] 121-2°

Ausbeute: 10,4 g (≙ 63 % d. Th.)

C_9H_9NO (147,2)	Ber.: C	73,45	H	6,16	N	9,52
	Gef.: C	73,28	H	6,02	N	9,35

1.2 Darstellung der 3-Anilino-propenal-Mannichbasen

Allgemeine Vorschrift

7,35 g 1 (≙ 0,05 Mol), 0,05 Mol sek. Amin und 4,8 g (≙0,06 Mol) 40 proz. wäßrige Formaldehyd-Lösung wurden zusammengegeben, wobei sich die Mischung erwärmte. Man ließ ca. 1 Stunde bei Raumtemperatur stehen und versetzte dann 10 mal mit je 10 ml Benzol, das jeweils sofort am Rotationsverdampfer im Vakuum abgezogen wurde. Aus den so gewonnenen Ölen kristallisierten die Mannichbasen zum Teil erst nach einigen Tagen und Kühlen direkt aus. Sie wurden aus Ether umkristallisiert.

3-Anilino-2-piperidinomethyl-2-propen-1-al (2)

Schmp. 78° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 9,7 g ≙ 79 % d. Th.

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm^{-1} = 3430, 3060, 3025, 2940, 2895, 2870, 2850, 2810, 2790, 2740, 1635, 1610 S, 1595, 1585, 1500, 1480, 1330, 1310, 1300, 1280, 1255, 1225, 1195, 1185, 980, 745, 685.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ /ppm = 10,8 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, NH), 9,13 (s, 1 H, CHO), 7,5 (d, s nach D_2O-Zusatz, 1 H, CH), 7,4 - 6,85 (m, 5 H, aromat. H), 3,46 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 2,5 (breit, 4 H, N-CH_2-CH_2),1,63 (breit, 6 H, N-CH_2-CH_2).

$C_{15}H_{20}N_2O$ (244,3) Gef.: (massenspektrometr.) 244

Ber.: C 73,74 H 8,25 N 11,47

Gef.: C 73,72 H 8,22 N 11,49

Perchlorat: Schmp. 147° (Ethanol/Ether)

3-Anilino-2-(1-pyrrolidinylmethyl)-2-propen-1-al (3)

Schmp. 65-7° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 6,2 g ≙ 54 % d. Th.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 10,6 (breit, 1 H, mit D_2O austauschbar, NH), 9,08 (s, 1 H, CHO), 7,48 (d, s nach D_2O-Zusatz, 1 H, CH), 7,43-6,83 (m, 5 H, aromat. H), 3,62 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 2,83-2,42 (m, 4 H, N-CH_2-CH_2), 2,03-1,67 (m, 4 H, N-CH_2-CH_2).

$C_{14}H_{18}N_2O$ (230,3) Gef.: (massenspektrometr.) 230

Perchlorat: Schmp. 158° (Ethanol/Ether)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3425, 3320, 3280, 1655, 1610, 1590, 1500, 1450, 1330, 1290, 1260, 1170, 1110, 1055, 990, 755, 625.

$C_{14}H_{18}N_2O \cdot HClO_4$ (330,8)

Ber.: C 50,84 H 5,79 N 8,47

Gef.: C 50,78 H 5,78 N 8,60

3-Anilino-2-hexamethyleniminomethyl-2-propen-1-al (4)

Schmp. 72-4° (Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 10,5 g ≙ 82 % d. Th.

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3420, 3060, 3030, 2920, 2855, 1655 S, 1630, 1595, 1585, 1500, 1315, 1295, 1255, 1240, 1195, 745.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 10,67 (breit, 1 H, mit D_2O austauschbar, NH), 9,15 (s, 1 H, CHO), 7,58 (d, s nach D_2O - Zusatz, 1 H, CH) 7,5-6,85 (m, 5 H, aromat. H), 3,62 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 2,92-2,53 (breit, 4 H, N-CH_2-CH_2), 1,97-1,55 (breit, 8 H, N-CH_2-CH_2).

$C_{16}H_{22}N_2O$ (258,4) Gef.: (massenspektrometr.) 258

Perchlorat: Schmp. 140-2° (Ethanol/Ether)

$C_{16}H_{22}N_2O \cdot HClO_4$ (358,8)

Ber.: C	53,56	H	6,46	N	7,81
Gef.: C	53,73	H	6,41	N	7,72

3-Anilino-2-morpholinomethyl-2-propen-1-al (5)

Schmp. 123-4° (Ethanol) farblose Kristalle

Ausbeute: 11,6 g ≙94 % d. Th.

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm^{-1} = 3420, 3040, 2965, 2950, 2915, 2850, 2820, 2740, 1630, 1600, 1590, 1500, 1455, 1410, 1275, 1250, 1200, 1120, 1010, 770.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ /ppm = 10,18 (breit, 1 H, mit D_2O austauschbar, NH), 9,15 (s, 1 H, CHO), 7,53 (d, s nach D_2O - Zusatz, 1 H, CH), 7,48-6,87 (m,5 H, aromat. H), 3,92-3,58 (m, 4 H, O-CH_2), 2,68-2,37 (m, 4 H, N-CH_2-CH_2).

$C_{14}H_{18}N_2O_2$ (246,3) Gef.: (massenspektrometr.) 246

Ber.: C	68,27	H	7,37	N	11,37
Gef.: C	68,11	H	7,37	N	11,34

3-Anilino-2-dimethylaminomethyl-2-propen-1-al (6)

Es konnte kein kristallines Produkt gewonnen werden. Extraktion des vom Benzol befreiten öligen Rückstandes mit einem Gemisch aus 5 proz. Schwefelsäure und Ether, Ammoniakalisieren der schwefelsauren Lösung und erneute Extraktion der wäßrigen Phase mit Chloroform ergab einen hellgelb gefärbten Auszug, der über Natriumsulfat getrocknet wurde. Nach Filtration und Einengen im Vakuum erhielt man ein hellgelbes Öl, das über das Perchlorat gereinigt wurde.

Ausbeute: 7,1 g ölige Basenfraktion ≙70 % d. Th.

$C_{12}H_{16}N_2O$ (204,3) Gef.: (massenspektroskop.) 204

NMR-Spektrum DMSO-D_6): δ /ppm= 9,12 (s, 1 H, CHO),7,85 (s, 1 H, CH), 7,45-6,81 (m, 5 H, armomat. H), 6,33 (breit, 1 H, mit D_2O austauschbar, NH), 3,18 (s, 2 H, CH_2) 2,12 (s, 6 H, CH_3).

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm^{-1} = 3330, 3295, 3125, 2850, 1655 S, 1615, 1600, 1590, 1490, 1470, 1330, 1300, 1255, 1160, 1135, 1100, 1055, 760, 625.

$C_{12}H_{16}N_2O \cdot HClO_4$ (304,8)

Ber.:	C	47,30	H	5,62	N	9,19
Gef.:	C	47,40	H	5,73	N	9,21

2.1 Darstellung von 3-Benzylamino-2-propen-1-al (7)

Darstellung wie unter 1.1 beschrieben. 5,4 g Propinal (≙0,1 Mol) und 10,7 g Benzylamin (≙0,1 Mol) lieferten: Schmp. 97° (CH_2Cl_2) Lit. [22] 96 - 97° hellgelbe Kristalle
Ausbeute: 9,0 g ≙56 % d. Th.

$C_{10}H_{11}NO$ (161,2)

Ber.:	C	74,51	H	6,88	N	8,69
Gef.:	C	74,38	H	6,76	N	8,71

2.2 Darstellung der 3-Benzylamino-propenal-Mannichbasen

Allgemeine Vorschrift

4,0 g 7 (≙0,025 Mol), 0,025 Mol sek. Amin und 2,4 g 40 proz. wäßrige Formaldehydlösung (≙0,03 Mol) wurden zusammengegeben. Die Mischung blieb eine Stunde bei Raumtemperatur stehen. Danach wurde durch 10maligen Zusatz von je 10,0 ml Benzol, das jeweils sofort am Rotationsverdampfer abgezogen wurde, das eingebrachte und das entstandene Reaktionswasser entfernt. Die gewünschten Mannichbasen ließen sich teilweise direkt aus schwefelsaurer Lösung mit Chloroform als Sulfate extrahieren oder nach Ammoniakalisieren der schwefelsauren Lösung und erneuter Extraktion der wäßrigen Phase mit Chloroform bzw. Ether als nahezu farblose Extrakte erhalten, die über Natriumsulfat getrocknet wurden. Nach Filtration und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurden hellgelbe Öle gefunden, die über die Perchlorate bzw. über das Pikrat gereinigt wurden.

3-Benzylamino-2-piperidinomethyl-2-propen-1-al (8)

Ausbeute: 4,2 g ölige Basenfraktion ≙65 % d. Th.
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ /ppm = 8,83 (s, 1 H, C<u>H</u>O), 7,57 (breit, 1 H, N<u>H</u> mit D_2O austauschbar), 7,45-7,2 (breit, 5 H, aromat. H), 7,01 (s, 1 H, C<u>H</u>), 4,42 (s, 2 H, Ph-C<u>H</u>$_2$), 3,39 (s, 2 H, =C-C<u>H</u>$_2$-N), 2,6-2,23 (breit, 4 H, N-C<u>H</u>$_2$-CH$_2$), 1,67-1,3 (breit, 6 H, N-CH$_2$-C<u>H</u>$_2$).

$C_{16}H_{22}N_2O$ (258,4) Gef.: (massenspektrometr.) 258
Perchlorat: Schmp. 143° (Ethanol/Ether)
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3320, 3215, 3120, 2935, 2870, 1660, 1610, 1580, 1445, 1350, 1220, 1105, 1070 S.

$C_{16}H_{22}N_2O \cdot HClO_4$ (358,8)

Ber.: C	53,56	H	6,46	N	7,81
Gef.: C	53,57	H	6,40	N	7,79

3-Benzylamino-2-(1-pyrrolidinylmethyl)-2-propen-1-al (9)

Ausbeute: 4,7 g ölige Basenfraktion ≙77 % d. Th.
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ /ppm = 8,89 (s, 1 H, CHO), 7,58-7,02 (breit, 6 H, 5 aromat. H und NH, austauschbar durch D_2O), 6,93 (s, 1 H, CH), 4,39 (s, 2 H, $Ph-CH_2$), 3,45 (s, 2 H, $=C-CH_2-N$), 2,63-2,2 (breit, 4 H, $N-CH_2-CH_2$), 1,83-1,45 (m, 4 H, $N-CH_2-CH_2$).
$C_{15}H_{20}N_2O$ (244,3) Gef.: (massenspektrometr.) 244
Pikrat: Schmp. 128° (Essigester/Ethanol) gelbe Kristalle

$C_{21}H_{23}N_5O_8$ (473,5)

Ber.: C	53,27	H	4,90	N	14,79
Gef.: C	53,20	H	4,93	N	14,77

3-Benzylamino-2-hexamethyleniminomethyl-2-propen-1-al (10)

Ausbeute: 3,7 g ölige Basenfraktion ≙55 % d. Th.
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ /ppm = 8,91 (s, 1 H, CHO), 7,5 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, NH), 7,32 (s, 5 H, aromat. H), 7,00 (s, 1 H, CH), 4,41 (s, 2 H, $Ph-CH_2$), 3,41 (s, 2 H, $=C-CH_2-N$), 2,51 (breiteres s, 4 H, $N-CH_2-CH_2$), 1,46 (s, 8 H, $N-CH_2-CH_2$).
$C_{17}H_{24}N_2O$ (272,4) Gef.: (massenspektrometr.) 272
Sulfat: Schmp. 155-6° (Ethanol/Ether)
IR-Spektrum(KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3425, 3185, 3065, 2935, 2865, 1655 S, 1610, 1220, 1120.

$(C_{17}H_{24}N_2O)_2 \cdot H_2SO_4$ (642,9)

Ber.: C	63,53	H	7,84	N	8,72
Gef.: C	63,53	H	7,75	N	8,95

3-Benzylamino-2-morpholinomethyl-2-propen-1-al (11)

Schmp. 58-9°(Ether) farblose Kristalle

Ausbeute: 5,1 g ≙ 78 % d. Th.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ /ppm = 8,94 (s, 1 H, CHO), 8,0 (breit, 1 H, mit D_2O austauschbar, NH), 7,31 (s, 5 H, aromat. H), 7,07 (d, J = 13 Hz, s nach D_2O-Zugabe, 1 H, CH),4,44 (d, J = 5 Hz, s nach D_2O-Zugabe, 2 H, Ph-CH_2), 3,63-3,4 (m, 4 H, -O-CH_2), 3,31 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 2,5-2,2 (m, 4 H, N-CH_2-CH_2).

$C_{15}H_{20}N_2O_2$ (260,3) Gef.: (massenspektrometr.) 260

Sulfat: Schmp. 168 - 170° (Ethanol/Ether)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3430, 3185, 3070, 2960, 2880 1660 S, 1610, 1455, 1360, 1225, 1120, 1090, 1055, 615.

$(C_{15}H_{20}N_2O_2)_2 \cdot H_2SO_4$ (618,8)

Ber.:	C	58,24	H	6,84	N 9,05
Gef.:	C	58,30	H	6,84	N 9,05

3-Benzylamino-2-dimethylaminomethyl-2-propen-1-al (12)

Ausbeute: 3,8 g ölige Basenfraktion ≙ 69 % d. Th.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ /ppm = 8,97 (s,1 H, CHO), 7,6-7,18 (m, 5 H, aromat. H), 7,02 (s, 1 H, CH), 6,7-5,87 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, NH), 4,47 (s, 2 H, $PhCH_2$), 3,32 (s, 2 H =C-CH_2-N), 2,2 (s, 6 H, N-CH_3).

$C_{13}H_{18}N_2O$ (218,3) Gef.: (massenspektrometr.) 218

Perchlorat: Schmp. 147/8° (Ethanol/Ether)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3430, 3325, 3225, 3125, 1660, 1610 S, 1580, 1450, 1345, 1225, 1110, 705, 630.

$C_{13}H_{18}N_2O \cdot HClO_4$ (318,8)

Ber.:	C	48,98	H	6,01	N 8,79
Gef.:	C	49,18	H	5,99	N 8,85

B Aminomethylierung von Enaminen cyclischer 1,3 - Dicarbonylverbindungen

1.1 Darstellung des 3-Amino-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (13)

Nach [29] wurden 14,0 g Dimedon (0,1 Mol) in siedendem, trockenen Benzol gelöst und für 2 Std. ein rascher Strom von trockenem Ammoniak eingeleitet. Das gebildete Wasser wurde kontinuierlich mit einem Wasserabscheider entfernt. Die Lösung wurde gekühlt. Das direkt anfallende Rohprodukt wurde aus Chloroform umkristallisiert.

Schmp. 163° Lit. [29] 164-5°, feinkristallines Pulver

Ausbeute: 13,0 g ≙ 94 % d. Th.

$C_{18}H_{13}NO$	(139,2)	Ber.: C	69,03	H	9,41	N	10,06
		Gef.: C	69,21	H	9,45	N	9,98

1.2 Aminomethylierung des 3-Amino-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-ons

Allgemeine Vorschrift

Es wurden 0,025 Mol des entsprechenden Enaminoketons, 0,0275 Mol sek. Amin und 2,4 g (0,03 Mol) 40 proz. wäßrige Formaldehydlösung mit 20 ml Benzol zusammengegeben und 30 Min. auf dem Wasserbad über einem Wasserabscheider am Rückfluß gekocht. Teilweise wurden nach Abzug des Benzols im Vakuum schon kristalline Verbindungen erhalten. Andernfalls wurde der ölige Rückstand in Ether aufgenommen und mit 5 proz. Schwefelsäure ausgeschüttelt. In der Etherphase wurden die auf den Seiten 115-118 beschriebenen Neutralstoffe gefunden. Ammoniakalisieren der wäßrigen Phase und Extraktion mit Chloroform ergab hellgelbe Extrakte, die über Natriumsulfat getrocknet wurden. Nach Filtration und Einengen im Vakuum erhielt man zumeist hellbraune Öle, die teilweise durchkristallisierten und / oder über die Perchlorate gereinigt wurden.

3-Amino-5,5-dimethyl-2-piperidinomethyl-2-cyclohexen-1-on (21)

Schmp. 150-2° Lit. [25] (HCl) 187-8° (Methylenchlorid, Petrolether) weißes feinkrístallines Pulver

Ausbeute: 4,8 g ≙ 81 % d. Th.

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3265, 2940, 2860, 2810, 1640, 1600 S, 1550, 1470, 1430, 1385, 1270, 1255, 1160, 1035.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 7,47-5,97 (sehr breit, 2 H, austauschbar durch D_2O, NH_2), 3,36 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 2,62-2,22 (breit, 4 H, N-CH_2-CH_2), 2,28 (s, 2 H, CH_2-C=O), 2,17 (s, 2 H, H_2N-C-CH_2), 1,77-1,22 (breit, 6 H, N-CH_2-CH_2), 1,04 (s, 6 H, C-CH_3).

$C_{14}H_{24}N_2O$ (236,4) Gef.: (massenspektrometr.) 236

Ber.:	C	71,14	H	10,23	N	11,85
Gef.:	C	71,15	H	10,11	N	11,69

3-Amino-5,5-dimethyl-2-(1-pyrrolidinylmethyl)-2-cyclohexen-1-on (22)

Schmp. 119-121° (Benzol/Hexan) feinkristallines Pulver

Ausbeute: 3,9 g ≙ 70 % d. Th.

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3320, 3145, 2960, 2880, 2835, 2790, 1640, 1605, 1545, 1425, 1405, 1155, 625.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 7,03-6,17 (breit, 2 H, austauschbar durch D_2O, NH_2), 3,59 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 2,76-2,38 (m, 4 H, N-CH_2-CH_2), 2,33 (s, 2 H, CH_2-C=O), 2,25 (s, 2 H, H_2N-C-CH_2), 2,01-1,61 (m, 4 H, N-CH_2-CH_2), 1,12 (s, 6 H, C-CH_3).

$C_{13}H_{22}N_2O$ (222,3) Gef.: (massenspektrometr.) 222

Ber.:	C	70,23	H	9,97	N	12,60
Gef.:	C	70,02	H	9,99	N	12,57

3-Amino-2-hexamethyleniminomethyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (23)

Schmp. 129-131° (Benzol/Petrolether) feinkristallines Pulver

Ausbeute: 4,3 g ≙ 69 % d. Th.

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm^{-1} = 3300, 3095, 2960 S, 2925, 2870, 2855, 1680 S, 1650, 1590 S, 1540, 1430, 1275, 1155.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ /ppm = 7,57-6,4 (breit, 2 H, austauschbar durch D_2O, $N\underline{H}_2$), 3,64 (s, 2 H, =C-$C\underline{H}_2$-N), 2,92-2,53 (breit, 4 H, N-$C\underline{H}_2$-CH_2), 2,33 (s, 2 H, $C\underline{H}_2$-C=O), 2,22 (s, 2 H, H_2N-C-$C\underline{H}_2$), 2,o-1,47 (breit, 8 H, N-CH_2-$C\underline{H}_2$), 1,07 (s, 6 H, C-$C\underline{H}_3$).

$C_{15}H_{26}N_2O$ (250,4) Gef.: (massenspektrometr.) 250

Ber.:	C	71,95	H	10,47	N 11,19
Gef.:	C	71,64	H	10,28	N 10,99

3-Amino-2-hydroxymethyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (23a)

Aus dem Reaktionsansatz von 23 fielen nach Abkühlen 0,65 g 23a aus.

Schmp. 141-4° (Ethanol/Ether) farblose Kristalle

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$/cm^{-1} = 3355, 3170, 2955, 2880, 1670, 1535, 1465, 1420, 1405, 1365, 1325, 1270, 1150, 1085, 1030, 990, 965.

NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ /ppm = 6,83-6,2 (breit, 2 H, austauschbar durch D_2O, $N\underline{H}_2$), 4,19 (s, 3 H, 1 H austauschbar durch D_2O, $C\underline{H}_2$-O$\underline{H}$), 2,22 (s, 2 H, $C\underline{H}_2$-C=O), 1,98 (s, 2 H, H_2N-C-$C\underline{H}_2$), 0,96 (s, 6 H, C-$C\underline{H}_3$).

$C_9H_{15}NO_2$ (169,2) Gef.: (massenspektrometr.) 169

Ber.:	C	63,88	H	8,93	N 8,28
Gef.:	C	63,38	H	9,03	N 8,03

Darstellung der Referenzsubstanz (23a)

Die aus 3,0 g (≙ 0,02 Mol) 13 und 3,3 ml (≙ 0,04 Mol) 40 proz. wäßriger Formaldehydlösung unter Zusatz von 5 Tropfen 40 proz. methanolischer Benzyl-trimethyl-ammoniumhydroxid-Lösung erhaltene Substanz (1/2 h in 20 ml Benzol am Wasserabscheider gekocht) war in allen physikalischen Eigenschaften identisch mit der oben beschriebenen. (Deckungsgleiche IR-Spektren, keine Schmelzpunktsdepression).

3-Amino-5,5-dimethy-2-morpholinomethyl-2-cyclohexen-1-on (24)

Schmp. 167° (Benzol/Petrolether) weißes feinkristallines Pulver

Ausbeute: 5,3 g ≙ 89 % d. Th.

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3300, 3150, 2960, 2940, 2870, 2800, 1635, 1595, 1545, 1425, 1410, 1295, 1275, 1155, 1115, 1005, 625.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 6,7-5,83(breit, 2 H, austauschbar durch D_2O, NH_2), 3,8-3,5 (m, 4 H, O-CH_2), 3,41 (s, 2 H, =CCH_2N), 2,55-2,28 (m, 4 H, NCH_2CH_2), 2,25 (s, 2 H, CH_2CO), 2,19 (s, 2 H, NH_2CCH_2), 1,05 (s, 6 H, CCH_3).

$C_{13}H_{22}N_2O_2$ (238,3) Gef.: (massenspektrometr.) 238

Ber.:	C	65,52	H	9,30	N	11,75
Gef.:	C	65,54	H	9,26	N	11,70

3-Amino-2-dimethylaminomethyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (25)

Schmp. 146-7° (Ethanol/Ether) weißes kristallines Pulver

Ausbeute: 4,6 g ≙ 63 % d. Th.

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3305, 3100, 2960, 2870, 2820, 2780, 1645, 1590, 1545, 1430, 1410, 1365, 1350, 1330, 1280, 1150, 1030, 1015, 635.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 6,6-5,1 (breit, 2 H, austauschbar durch D_2O, NH_2), 3,3 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 2,26 (s, 2 H, CH_2-C=O), 2,17 (s, 8 H, NH_2-C-CH_2 und N-CH_3), 1,05 (s, 6 H, C-CH_3).

$C_{11}H_{20}N_2O$ (196,3) Gef.: (massenspektrometr.) 194

Perchlorat: Schmp. 163° (Ethanol) farblose Kristalle

$C_{11}H_{20}N_2O \cdot HClO_4$ (296,7)

Ber.:	C	44,52	H	7,13	N	9,44
Gef.:	C	44,50	H	7,04	N	9,36

3-Amino-2-diethylaminomethyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (26)

Schmp. 76° (Benzol/Hexan) feinkristallines Pulver

Ausbeute: 5,5 g ≙ 98 % d. Th.

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3330, 3170, 2970, 2880, 2845, 2800, 1640, 1595, 1550, 1425, 1410, 1385, 1270, 1150, 1030.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 7,0-5,13 (breit, 2 H, austauschbar durch D_2O, $N\underline{H}_2$), 3,46 (s, 2 H, =C-$C\underline{H}_2$-N), 2,46 (q, J = 7 Hz, 4 H, N-$C\underline{H}_2$-CH_3), 2,23 (s, 2 H, $C\underline{H}_2$-C=O), 2,19 (s, 2 H, H_2N-C-$C\underline{H}_2$), 1,03 (s, 6 H, C-$C\underline{H}_3$), 1,00 (t, J = 7 Hz, 6 H, N-CH_2-$C\underline{H}_3$).

$C_{13}H_{24}N_2O$ (224,3) Gef.: (massenspektrometr.) 224

Ber.:	C	69,60	H	10,78	N	12,49
Gef.:	C	69,67	H	10,69	N	12,44

2.1 Darstellung von 5,5-Dimethyl-3-methylamino-2-cyclohexen-1-on (14)

20,0 g (≙ 0,143 Mol) Dimedon und 34,0 g (≙ 0,365 Mol) einer 33 proz. ethanolischen Methylaminlösung wurden zusammen auf dem Wasserbad eingedampft. Es erfolgte quantitative Umsetzung zu dem Rohprodukt von 14, das aus Aceton umkristallisiert wurde.

Schmp. 154-5° Lit. [30] 156° feine farblose Kristalle

$C_9H_{15}NO$ (153,2)

Ber.:	C	70,55	H	9,87	N	9,14
Gef.:	C	70,52	H	9,43	N	8,88

2.2 Darstellung der 5,5-Dimethyl-3-methylamino-2-cyclohexen-1-on-Verbindungen

Nach der unter 1.2 von S. 92 beschriebenen allgemeinen Vorschrift wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

5,5-Dimethyl-3-methylamino-2-piperidinomethyl-2-cyclohexen-1-on (27)

Schmp. 98 - 100° (Benzol/Hexan) feinkristallines Pulver

Ausbeute: 5,1 g ≙ 81 % d. Th.

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3430, 3235, 3090, 3010, 2970, 2940, 2860, 2780, 1570, 1485, 1450, 1405, 1380, 1330, 1320, 1305, 1275, 1160.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 8,95-8,17 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, $N\underline{H}$), 3,41 (s, 2 H, =C-$C\underline{H}_2$-N), 2,92 (s, 3 H, $NHC\underline{H}_3$), 2,63-2,2 (breit, 2 H, $C\underline{H}_2$-C=O und 4 H, N-$C\underline{H}_2$-CH_2), 2,2 (s, 2 H, HN-C-$C\underline{H}_2$), 1,83-1,27 (breit, 6 H, N-CH_2-$C\underline{H}_2$), 1,09 (s, 6 H, C-$C\underline{H}_3$).

$C_{15}H_{26}N_2O$ (250,4) Gef.: (massenspektrometr.) 250

Ber.:	C	71,95	H	10,47	N	11,19
Gef.:	C	71,83	H	10,40	N	10,92

5,5-Dimethyl-3-methylamino-2-(1-pyrrolidinylmethyl)-2-cyclohexen-1-on (28)

Schmp. 64 - 66° (Benzol/Petrolether) farblose Kristalle
Ausbeute: 5,2 g ≙ 88 % d. Th.
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3265, 3225, 3180, 2965, 2935, 2875, 2830, 2815, 2800,1580, 1450, 1405, 1380, 1355, 1310, 1290, 1270, 1080.
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 8,45-7,77 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, NH), 4,15 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 3,62-3,1 (breit, 4 H, N-CH_2-CH_2), 3,03 (d, J = 4 Hz, s nach D_2O-Zusatz, 3 H, NH-CH_3), 2,42 (s, 2 H, CH_2-C=O), 2,25 (s, 2 H, HN-C-CH_2), 2,28-1,97 (m, 4 H, N-CH_2-CH_2), 1,11 (s, 6 H, C-CH_3).
$C_{14}H_{24}N_2O$ (236,4) Gef.: (massenspektrometr.) 236
Perchlorat: Schmp. 145° (Ethanol) farblose Kristalle
$C_{14}H_{24}N_2O \cdot HClO_4$ (336,8)

Ber.:	C	49,92	H	7,48	N	8,32
Gef.:	C	49,83	H	7,52	N	8,26

2-Hexamethyleniminomethyl-5,5-dimethyl-3-methylamino-2-cyclohexen-1-on (29)

Schmp. 102° (Benzol/Hexan) grobe farblose Kristalle
Ausbeute: 6,3 g ≙ 95 % d. Th.
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3430, 3235, 3090, 2935, 1575, 1450, 1405, 1385, 1275, 1160, 1090.
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 9,0-8,33 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, NH), 3,5 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 2,92 (breites s, 3 H, CH_3-NH), 2,73-2,35 (breit, 4 H, N-CH_2-CH_2), 2,31 (s, 2 H, CH_2-C=O), 2,2 (s, 2 H, HN-C-CH_2), 1,88-1,37 (breit, 8 H, N-CH_2-CH_2), 1,09 (s, 6 H, C-CH_3).
$C_{16}H_{28}N_2O$ (264,4) Gef.: (massenspektrometr.) 264

Ber.:	C	72,68	H	10,67	N	10,59
Gef.:	C	72,62	H	10,68	N	10,58

5,5-Dimethyl-3-methylamino-2-morpholinomethyl-2-cyclohexen-1-on (30)

Schmp. 95° (Benzol/Petrolether) weiße Schuppen, Plättchen
Ausbeute: 4,8 g ≙ 76 % d. Th.
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm^{-1} = 3490, 3390, 3305, 2970, 2945, 2875, 2860, 2840, 1665, 1610 S, 1550, 1470, 1410, 1390, 1370, 1330, 1295, 1270, 1115, 1090.
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ /ppm = 8,33-7,67 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, NH), 3,9-3,52 (m, 4 H, CH_2-CH_2-O), 3,47 (s, 2 H =C-CH_2-N), 2,97 (d, J = 5 Hz, s nach D_2O - Zusatz, 3 H, CH_3-NH), 2,62-2,32 (m, 4 H, N-CH_2-CH_2), 2,35 (s, 2 H, CH_2-C=O), 2,23 (s, 2 H, HN-C-CH_2), 1,12 (s, 6 H, C-CH_3).
$C_{14}H_{24}N_2O_2$ (252,4) Gef.: (massenspektrometr.) 252
Perchlorat: Schmp. 129-130° (Methanol) feine Nadeln

$C_{14}H_{24}N_2O_2 \cdot HClO_4$ (352,8)						
Ber.:	C	47,66	H	7,14	N	7,94
Gef.:	C	47,34	H	7,17	N	7,66

2-Dimethylaminomethyl-5,5-dimethyl-3-methylamino-2-cyclohexen-1-on (31)

Ausbeute: 3,4 g ölige Base ≙ 65 % d. Th.
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ /ppm = 8,5-7,45 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, NH), 3,35 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 2,95 (s, 3 H, CH_3-HN), 2,32 (s, 2 H, CH_2-C=O), 2,2 (s, 2 H, NH-C-CH_2), 2,15 (s, 6 H, N-CH_3), 1,08 (s, 6 H, C-CH_3).
$C_{12}H_{22}N_2O$ (210,3) Gef.: (massenspektrometr.) 210
Perchlorat: Schmp. 148-9° (Ethanol) weißes feinkristallines Pulver
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm^{-1} = 3370, 3040, 2965, 2885, 2710, 2545, 1600 S, 1560, 1475, 1400, 1390, 1330, 1275, 1180, 1140, 1110, 1065, 930, 625.

$C_{12}H_{22}N_2O \cdot HClO_4$ (310,8)						
Ber.:	C	46,38	H	7,46	N	9,01
Gef.:	C	46,26	H	7,41	N	8,99

2-Diethylaminomethyl-5,5-dimethyl-3-methylamino-2-cyclohexen-1-on (32)

Ausbeute: 4,6 g ölige Base ≙77 % d. Th.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ /ppm = 9,1-8,02 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, NH), 3,57 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 2,98 (s, 3 H, CH_3-NH), 2,57 (q, J = 7,5 Hz, 4 H, N-CH_2-CH_3), 2,38 (s, 2 H, CH_2-C=O), 2,27 (s, 2 H, HN-C-CH_2), 1,16 (s, 6 H, C-CH_3), 1,07 (t, J = 7,5 Hz, 6 H, N-CH_2-CH_3).

$C_{14}H_{26}N_2O$ (238,4) Gef.: (massenspektrometr.) 238

Perchlorat: Schmp. 118° (Ethanol) feinkristallines Pulver

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm^{-1} = 3385, 3070, 2990, 2975, 2900, 1605, 1545, 1475, 1405, 1390, 1280, 1250, 1150, 1090, 1065 S, 625.

$C_{14}H_{26}N_2O \cdot HClO_4$	(338,8)					
	Ber.: C	49,63	H	8,03	N	8,27
	Gef.: C	49,51	H	7,97	N	8,22

3.1 Darstellung von 3-Ethylamino-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (15)

Darstellung analog 14.14,0 g (≙ 0,1 Mol) Dimedon und 16 ml (≙ 0,25 Mol) 70 proz. wäßrige Ethylaminlösung werden zusammen mit 25 ml Ethanol auf dem Wasserbad langsam eingedampft. Auch hier erfolgt quantitative Umsetzung zu 15.
Schmp. 118° Lit. [31] 118° (Aceton) farblose Kristalle

$C_{10}H_{17}NO$ (167,2)	Ber.: C	71,81	H	10,25	N	8,37
	Gef.: C	71,76	H	10,17	N	8,09

3.2 Darstellung der 3-Ethylamino-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on-Verbindungen

Die Herstellung der im Folgenden beschriebenen Verbindungen erfolgte nach der unter 1.2 beschriebenen allgemeinen Vorschrift. Sie stellen sämtlich Öle mit geringer Kristallisationsneigung dar. Ihre Reinigung erfolgte über die Perchlorate.

3-Ethylamino-5,5-dimethyl-2-piperidinomethyl-2-cyclohexen-1-on (33)

Ausbeute: 5,2 g ölige Base ≙ 79 % d. Th.
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ /ppm = 9,07-8,48 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, NH), 3,4 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 3,5-2,95 (breit, q bei 3,25 nach D_2O - Zusatz, J = 7,25 Hz, 2 H, CH_3-CH_2-NH), 2,55-2,2 (breit, 4 H, N-CH_2-CH_2), 2,29 (s, 2 H, CH_2-C=O), 2,18 (s, 2 H, HN-C-CH_2), 1,75-1,35 (breit, 6 H, N-CH_2-CH_2),1,23 (t, J = 7,25 Hz, 3 H, CH_3-CH_2-NH), 1,06 (s, 6 H, C-CH_3).
$C_{16}H_{28}N_2O$ (264,4) Gef.: (massenspektrometr.) 264
Perchlorat: Schmp. 148 - 150° (Ethanol) weißes feinkristallines Pulver

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$/cm^{-1} = 3370, 3335, 2965, 2940, 2880, 1610 S, 1550, 1450, 1330, 1280, 1240, 1150 S, 1095, 630.

$C_{16}H_{28}N_2O \cdot HClO_4$ (364,9)

Ber.: C	52,67	H	7,73	N	7,68
Gef.: C	52,60	H	7,81	N	7,47

3-Ethylamino-5,5-dimethyl-2-(1-pyrrolidinylmethyl)-2-cyclohexen-1-on (34)

Ausbeute: 4,9 g ölige Base ≙ 78 % d. Th.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 8,63 (breit, 1 H,NH, austauschbar durch D_2O), 3,49 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 3,2 (breit, q bei 3,25 mit J = 7 Hz nach D_2O - Zusatz, 2 H, CH_3-CH_2-NH), 2,6-2,2 (m, 4 H, N-CH_2-CH_2), 2,23 (s, 2 H, CH_2-C=O), 2,13 (s, 2 H,NH-C-CH_2), 1,8-1,5 (m, 4 H, N-CH_2-CH_2), 1,13 (t, 3 H, CH_3-CH_2), 1,01 (s, 6 H, C-CH_3).

$C_{15}H_{26}N_2O$ (250,4) Gef.: (massenspektrometr.) 250

Perchlorat: Schmp. 145-6° (Ethanol) farblose Kristalle

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$/cm^{-1} = 3540, 3365, 2970, 2940 S, 2880, 2735, 1600, 1545, 1480, 1445, 1405, 1390, 1325, 1275, 1155, 1095, 620.

$C_{15}H_{26}N_2O \cdot HClO_4$ (350,8)

Ber.: C	51,35	H	7,76	N	7,98
Gef.: C	51,22	H	7,90	N	7,63

3-Ethylamino-2-hexamethyleniminomethyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (35)

Ausbeute: 4,9 g ölige Base ≙ 70 % d. Th.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 8,95-8,28 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, NH), 3,51 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 3,29 (q, J = 7,25 Hz, 2 H, CH_2-CH_2), 2,7-2,38 (breit, 4 H, N-CH_2-CH_2), 2,32 (s, 2 H, CH_2-C=O), 2,2 (s, 2 H, HN-C-CH_2), 1,82-1,45 (breit, 8 H, N-CH_2-CH_2), 1,25 (t, J = 7,25 Hz, 3 H, CH_3-CH_2), 1,08 (s, 6 H, C-CH_3).

UV-Spektrum (CH_3OH, Uvasol): λ_{max} = 292 nm ($\log \varepsilon$ = 4,02)

$C_{17}H_{30}N_2O$ (278,4) Gef.: (massenspektrometr.) 278

Perchlorat: Schmp. 120-2° (Ethanol) farblose Kristalle

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm^{-1} = 3325, 3155, 2970 S, 2940, 2875, 1605, 1555, 1450, 1400, 1385, 1335, 1090, 625.

UV-Spektrum (CH_3OH, Uvasol): λ_{max} = 293 nm ($\log \varepsilon$ = 4,70)

$(C_{17}H_{30}N_2O)_2 \cdot (HClO_4)_3$ (858,3)

Ber.:	C	47,58	H	7,39	N	6,52
Gef.:	C	47,42	H	7,30	N	6,24

3-Ethylamino-5,5-dimethyl-2-morpholinomethyl-2-cyclohexen-1-on (36)

Ausbeute: 5,5 g ölige Base ≙ 83 % d. Th.

$C_{15}H_{26}N_2O_2$ (266,4) Gef.: (massenspektrometr.) 266

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 8,29 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, NH), 3,75-3,5 (m, 4 H, O-CH_2-CH_2), 3,42 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 3,4-3,04 (m, 2 H, CH_3-CH_2), 2,56-2,35 (m, 4 H, N-CH_2-CH_2), 2,31 (s, 2 H, CH_2-C=O), 2,18 (s, 2 H, HN-C-CH_2), 1,23 (t, 3 H, CH_3-CH_2), 1,05 (s, 6 H, C-CH_3).

Perchlorat: Schmp. 125-6° (Ethanol/Ether) farblose Kristalle

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$/cm^{-1} = 3370, 3260, 3190, 3140, 2970, 2940, 2880, 1605, 1550, 1450, 1430, 1390, 1330, 1280, 1160, 1130 S, 1085, 630.

$C_{15}H_{26}N_2O_2 \cdot HClO_4$ (366,8)

Ber.:	C	49,11	H	7,42	N	7,64
Gef.:	C	49,13	H	7,53	N	7,41

2-Dimethylaminomethyl-3-ethylamino-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (37)

Ausbeute: 3,7 g ölige Base ≙ 66 % d. Th.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 8,4 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, NH), 3,33 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 3,5-2,9 (breit, q bei 3,23 mit J = 7 Hz nach D_2O - Zusatz, 2 H, CH_3-CH_2), 2,29 (s, 2 H, CH_2-C=O), 2,18 (s, 2 H, NH-C-CH_2), 2,14 (s, 6 H, N-CH_3), 1,26 (t, J = 7 Hz, 3 H, CH_3-CH_2), 1,06 (s, 6 H, C-CH_3).

$C_{13}H_{24}N_2O$ (224,4) Gef.: (massenspektrometr.) 224

Perchlorat: Schmp. 158-9° (Ethanol) farblose Kristalle

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm^{-1} = 3365, 3050, 2965, 2880, 1605, 1550, 1480, 1445, 1430, 1415, 1390, 1380, 1330, 1280, 1180, 1155, 1140, 1100, 625.

$C_{13}H_{24}N_2O \cdot HClO_4$ (324,8)

Ber.:	C	48,07	H	7,76	N	8,62
Gef.:	C	48,11	H	7,75	N	8,51

2-Diethylaminomethyl-3-ethylamino-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (38)

Ausbeute: 5,1 g ölige Base ≙ 81 % d. Th.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ /ppm = 8,77 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, NH), 3,47 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 3,45-3,0 (breit, 2 H, CH_3-CH_2-NH), 2,44 (q, J = 7 Hz, 4 H, N-CH_2-CH_3), 2,27 (s, 2 H, CH_2-C=O), 2,18 (s, 2 H, NH-C-CH_2) 1,20 (t, J = 7 Hz, 3 H, CH_3-CH_2-NH), 1,06 (s, 6 H, C-CH_3), 1,01 (t, J = 7 Hz, 6 H, N-CH_2-CH_3).

$C_{15}H_{28}N_2O$ (252,4) Gef.: (massenspektrometr.) 252

Perchlorat: Schmp. 124° (Ethanol) farblose Kristalle

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$/cm^{-1} = 3360, 3085, 2975, 2940, 2880, 1605, 1560, 1460, 1430, 1390, 1380, 1350, 1330, 1280, 1240, 1160, 1145, 1105, 625.

$C_{15}H_{28}N_2O \cdot HClO_4$ (352,9)

Ber.:	C	51,06	H	8,28	N	7,94
Gef.:	C	51,00	H	8,27	N	7,85

4.1 Darstellung von 3-Anilino-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (16)

Äquimolare Mengen Dimedon und Anilin wurden 3 Stunden am Wasserabscheider unter Rückfluß in trockenem Benzol gekocht. Nach teilweisem Abzug des Lösungsmittels und Kühlen wurden hellgelbe Kristalle von 16 erhalten, die aus Benzol umkristallisiert wurden.

Schmp. 184° Lit. [31] 183-5°

$C_{14}H_{17}NO$ (215,3) Ber.: C 78,10 H 7,96 N 6,51
Gef.: C 78,21 H 8,04 N 6,78

4.2 Darstellung der 3-Anilino-5,5-dimethy-2-cyclohexen-1-on-Verbindungen

Die Verbindungen wurden nach der unter 1.2 beschriebenen allgemeinen Vorschrift hergestellt. Sie stellen alle kristalline Substanzen dar, die nicht direkt aus dem Reaktionsansatz erhalten wurden. Erst die Extraktion des in Ether aufgenommenen Rückstandes mit schwefelsaurem Wasser, Ammoniakalisieren und erneute Extraktion der wäßrigen Phase mit Chloroform lieferte die gewünschten Produkte.

3-Anilino-5,5-dimethyl-2-piperidinomethyl-2-cyclohexen-1-on (39)

Schmp. 129 - 130° (Benzol/Petrolether) feinkristallines Pulver
Ausbeute: 5,1 g ≙ 65 % d. Th.
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3400, 2930, 2855, 2790, 1590, 1570, 1395, 1370, 1265, 1220, 1150, 1035, 750.
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 10,9-10,31 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, NH), 7,5-6,8 (m, 5 H, aromat. H), 3,47 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 2,6-2,3 (breit, 6 H, N-CH_2-CH_2 und CH_2-C=O), 2,22 (s, 2 H, NH-C-CH_2), 1,8-1,3 (breit, 6 H, N-CH_2-CH_2), 1,03 (s, 6 H, C-CH_3).

$C_{20}H_{28}N_2O$ (312,5) Gef.: (massenspektrometr.) 312
Ber.: C 76,88 H 9,03 N 8,96
Gef.: C 76,91 H 8,98 N 8,89

3-Anilino-5,5-dimethyl-2-(1-pyrrolidinylmethyl)-2-cyclo=
hexen-1-on (40)

Schmp. 168° (Benzol/Petrolether) feinkristallines Pulver
Ausbeute: 5,8 g ≙ 78 % d. Th.
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3400, 2955, 2875, 2830, 2800, 1590, 1570, 1485, 1395, 1350, 1300, 1285, 1265, 1220, 750.
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 10,9-10,0 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, NH), 7,38-6,97 (breit, 5 H, aromat. H), 3,93 (s, 2 H, =C—CH_2-N), 3,35-2,86 (breit, 4 H, N-CH_2-CH_2), 2,37 (s, 2 H, CH_2-CO), 2,25 (s, 2 H, HN-C-CH_2), 2,13-1,68 (breit 4 H, N-CH_2-CH_2), 1,02 (s, 6 H, C-CH_3).

$C_{19}H_{26}N_2O$ (298,4)	Gef.: (massenspektrometr.) 298					
Perchlorat: Schmp. 153° (Ethanol) farblose Kristalle						
$C_{19}H_{26}N_2O \cdot HClO_4$ (398,9)	Ber.: C	57,21	H	6,82	N	7,02
	Gef.: C	57,20	H	6,85	N	6,46

3-Anilino-2-hexamethyleniminomethyl-5,5-dimethyl-2-cyclo=
hexen-1-on (41)

Schmp. 123° (Benzol/Petrolether) feinkristallines Pulver
Ausbeute: 6,1 g ≙ 75 % d. Th.
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3400, 2925, 1590, 1570, 1400, 1375, 1305, 1285, 1265, 1215, 750.
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 10,8-10,2 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, NH), 7,53-6,83 (m, 5 H, aromat. H), 3,6 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 2,83-2,45 (breit, 4 H, N-CH_2-CH_2), 2,43 (s, 2 H, CH_2-CO), 2,26 (s, 2 H, HN-C-CH_2), 1,95-1,42 (breit, 8 H, N-CH_2-CH_2), 1,04 (s, 6 H, C-CH_3).

$C_{21}H_{30}N_2O$ (326,5)	Gef.: (massenspektrometr.) 326					
	Ber.: C	77,26	H	9,26	N	8,58
	Gef.: C	77,00	H	9,16	N	8,56

3-Anilino-5,5-dimethyl-2-morpholinomethyl-2-cyclohexen-1-on (42)

Schmp. 160-1° Lit. [27] 161-2° (Benzol) feinkristallines Pulver
Ausbeute: 5,3 g ≙ 67 % d. Th.
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$/cm^{-1} = 3400, 2945, 2890, 2850, 1585, 1565, 1490, 1400, 1370, 1310, 1285, 1260, 1220, 1110, 750, 690.
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 10,7-10,2 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, NH), 7,53-6,87 (m, 5 H, aromat. H), 3,9-3,58 (m,4 H, CH_2-CH_2-O), 3,55 (s,2 H, =C-CH_2-N), 2,67-2,38 (m, 4 H, N-CH_2-CH_2), 2,42 (s, 2 H, CH_2-CO), 2,26 (s, 2 H, HN-C-CH_2), 1,06 (s, 6 H, C-CH_3).

$C_{19}H_{26}N_2O_2$ (314,2) Gef.: (massenspektrometr.) 314

Ber.:	C	72,56	H	8,34	N	8,91
Gef.:	C	72,72	H	8,29	N	8,93

3-Anilino-2-dimethylaminomethyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (43)

Schmp. 118° Lit. [27] 118-9° (Benzol) feinkristallines Pulver
Ausbeute: 4,8 g ≙ 71 % d. Th.
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$/cm^{-1} = 3410, 2940, 2820,2770, 1585, 1575, 1495, 1390, 1315, 1260, 1220, 1000, 755, 700.
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 10,3-9,5 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, NH), 7,53-6,88 (m, 5 H, aromat. H), 3,47 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 2,42 (s, 2 H, CH_2-C=O), 2,26 (s, 8 H, HN-C-CH_2 und N-CH_3), 1,07 (s, 6 H, C-CH_3).

$C_{14}H_{24}N_2O$ (272,4) Gef.: (massenspektrometr.) 272

Ber.:	C	74,96	H	8,88	N	10,28
Gef.:	C	74,98	H	8,87	N	10,37

3-Anilino-2-diethylaminomethyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (44)

Schmp. 113-4° Lit. [27] 110-1° (Benzol) feinkristallines Pulver
Ausbeute: 5,0 g ≙ 67 % d. Th.

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3400, 2960, 2930, 2805, 1600, 1570, 1475, 1395, 1310, 1265, 1220, 750.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 10,6-10,1 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, NH), 7,5-6,83 (m, 5 H, aromat. H), 3,57 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 2,55 (q, J = 7 Hz, 4 H, N-CH_2-CH_3), 2,42 (s, 2 H, CH_2-CO), 2,24 (s, 2 H, HN-C-CH_2), 1,12 (t, J = 7 Hz, 6 H, N-CH_2CH_3), 1,02 (s, 6 H, C-CH_3).

$C_{19}H_{28}N_2O$ (330,4) Gef.: (massenspektrometr.) 330

Ber.:	C 75,96	H	9,39	N	9,32
Gef.:	C 75,92	H	9,34	N	9,28

5.1 Darstellung von 3-Benzylamino-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (17)

Die Darstellung von 17 erfolgte analog der von 16.
Es erfolgte quantitative Umsetzung. Man kristallisierte aus Benzol/Hexan um.

Schmp. 130° Lit. [16] 129 - 130° weiße Nadeln

$C_{15}H_{19}NO$ (229,3)

Ber.:	C 78,56	H	8,35	N	6,11
Gef.:	C 78,56	H	8,54	N	6,41

5.2 Darstellung der 3-Benzylamino-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on-Verbindungen

Auch die Verbindungen 45 - 50 wurden nach der allgemeinen Vorschrift von Seite 92 hergestellt. Allerdings gestaltete sich die Aufarbeitung recht unterschiedlich. Die gewünschten Verbindungen konnten aus schwefelsaurer Lösung mit Chloroform als Sulfate ausgeschüttelt werden und/oder sie kristallisierten nach Abziehen des Lösungsmittels direkt aus und/oder sie wurden aus der Basenfraktion über das Perchlorat gewonnen.

3-Benzylamino-5,5-dimethyl-2-piperidinomethyl-2-cyclohexen-1-on (45)

Schmp. 66-7° (Benzol/Hexan) farblose Kristalle
Ausbeute: 7,3 g ≙ 89 % d. Th.

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm^{-1} = 3415, 2940, 2925, 2860, 2780, 1590, 1455, 1420, 1380, 1365, 1320, 1300, 1275, 1250, 1120, 770, 710.
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 9,3-8,7 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, N<u>H</u>), 7,48-7,13 (m, 5 H, aromat. H), 4,42 (breiteres s, 2 H, Ph-C<u>H</u>$_2$-NH), 3,44 (s, 2 H, =C-C<u>H</u>$_2$-N), 2,55-2,1 (breit, 4 H, N-C<u>H</u>$_2$-CH$_2$), 2,28 (s, 2 H, C<u>H</u>$_2$-C=O), 2,17 (s, 2 H, HN-C-C<u>H</u>$_2$), 1,65-1,2 (breit, 6 H, N-CH$_2$-C<u>H</u>$_2$), 1,02 (s, 6 H, C-C<u>H</u>$_3$).
$C_{21}H_{30}N_2O$ (326,5) Gef.: (massenspektrometr.) 326
Perchlorat: Schmp. 165-7° (Ethanol/Ether) feinkristallines Pulver
$C_{21}H_{30}N_2O \cdot HClO_4$ (427,0)

Ber.: C	59,08	H	7,32	N	6,56
Gef.: C	59,16	H	7.30	N	6,48

3-Benzylamino-5,5-dimethyl-2-(1-pyrrolidinylmethyl)-2-cyclohexen-1-on (46)

Ausbeute: 6,8 g ölige Base ≙ 87 % d. Th.
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 9,2-8,5 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, N<u>H</u>), 7,36 (s, 5 H, aromat. H), 4,49 (s, 2 H, Ph-C<u>H</u>$_2$-NH), 3,66 (s, 2 H, =C-C<u>H</u>$_2$-N), 2,73-2,38 (m, 4 H, N-C<u>H</u>$_2$-CH$_2$), 2,33 (s, 2 H, C<u>H</u>$_2$-C=O), 2,22 (s, 2 H, HN-C-C<u>H</u>$_2$), 1,9-1,55 (m, 4 H, N-CH$_2$-C<u>H</u>$_2$), 1,05 (s, 6 H, C-C<u>H</u>$_3$).
$C_{20}H_{28}N_2O$ (312,5) Gef.: (massenspektrometr.) 312
Perchlorat: Schmp. 167-8° (Ethanol/Ether) feinkristallines Pulver
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm^{-1} = 3360, 3070, 2955, 2855, 1560, 1470, 1450, 1430, 1400, 1360, 1320, 1270, 1255, 1200, 1095, 740, 700, 625.
$C_{20}H_{28}N_2O \cdot HClO_4$ (442,9)

Ber.: C	58,18	H	7,08	N	6,78
Gef.: C	58,11	H	7,01	N	6,60

3-Benzylamino-2-hexamethyleniminomethyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (47)

Ausbeute: 7,9 g ölige Base ≙ 93 % d. Th.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 9,25-8,45 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, NH), 7,37 (s, 5 H, aromat. H), 4,47 (s, 2 H, Ph-CH_2-NH), 3,55 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 2,73-2,37 (breit, 4 H, N-CH_2-CH_2), 2,35 (s, 2 H, CH_2-C=O), 2,21 (s, 2 H, HN-C-CH_2), 1,83-1,22 (breit, 8 H, N-CH_2-CH_2), 1,06 (s, 6 H, C-CH_3).

$C_{22}H_{32}N_2O$ (340,5) Gef.: (massenspetkrometr.) 340

Perchlorat: Schmp. 140-2° (Ethanol) feinkristallines Pulver

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3360, 3220, 3110, 2930, 2865, 1565, 1470, 1450, 1430, 1360, 1150, 1115, 1090, 630.

$C_{22}H_{32}N_2O \cdot HClO_4$ (440,9)

Ber.:	C	59,92	H	7,54	N	6,35
Gef.:	C	59,94	H	7,60	N	6,26

3-Benzylamino-5,5-dimethyl-2-morpholinomethyl-2-cyclohexen-1-on (48)

Schmp. 93° (Benzol/Petrolether) farblose Kristalle

Ausbeute: 6,8 g ≙83 % d. Th.

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3530, 3390, 3350, 3290, 2955, 2930, 2870, 1670, 1550, 1470, 1430, 1365, 1275, 1110, 735, 700.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 8,63-8,2 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, NH), 7,32 (s, 5 H, aromat. H), 4,43 (d, J = 5,5 Hz, 2 H, Ph-CH_2-NH), 3,68-3,28 (m, 4 H, CH_2-CH_2-O), 3,45 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 2,52-2,22 (m, 4 H, N-CH_2-CH_2), 2,32 (s, 2 H, CH_2-C=O), 2,17 (s, 2 H, HN-C-CH_2), 1,02 (s, 6 H, C-CH_3).

$C_{20}H_{28}N_2O_2$ (328,5) Gef.: (massenspektrometr.) 328

Perchlorat: Schmp. 161-3° (Ethanol) farblose Kristalle

$C_{20}H_{28}N_2O_2 \cdot HClO_4$ (428,9)

Ber.:	C	56,00	H	6,81	N	6,53
Gef.:	C	55,95	H	6,82	N	6,70

3-Benzylamino-2-dimethylaminomethyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (49)

Ausbeute: 5,2 g ölige Base ≙ 73 % d. Th.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 9,1-8,5 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, NH), 7,5-7,12 (m, 5 H, aromat. H), 4,6-4,3 (breit, 2 H, Ph-CH_2-NH), 3,4 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 2,27 (s, 2 H, CH_2-C=O), 2,16 (s, 8 H, N-CH_3 und HN-C-CH_2), 1,02 (s, 6 H, C-CH_3).

$C_{18}H_{26}N_2O$ (286,4) Gef.: massenspektrometr.) 286

Perchlorat: Schmp. 162-4° (Ethanol) weißes feinkristallines Pulver

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3360, 3040, 2950, 2870, 1610, 1565, 1480, 1435, 1415, 1395, 1150, 1095, 745.

$C_{18}H_{26}N_2O \cdot HClO_4$ (386,9)

Ber.:	C	55,88	H	6,77	N	7,24
Gef.:	C	56,05	H	6,86	N	7,53

3-Benzylamino-2-diethylaminomethyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (50)

Ausbeute: 6,0 g ölige Base ≙ 76 % d. Th.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 9,4-8,7 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, NH), 7,32 (s, 5 H, aromat. H), 4,6-4,3 (breit, 2 H, Ph-CH_2-NH), 3,52 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 2,44 (q, J = 7 Hz, 4 H, N-CH_2-CH_3), 2,29 (s, 2 H, CH_2-C=O), 2,19 (s, 2 H, NH-C-CH_2), 1,04 (s, 6 H, C-CH_3), 0,92 (t, J = 7 Hz, 6 H, N-CH_2-CH_3).

$C_{20}H_{30}N_2O$ (314,5) Gef.: (massenspektrometr.) 314

Perchlorat: Schmp. 138-9° (Ethanol) feine Nadeln

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3300, 3125, 2955, 1595, 1550 S, 1390, 1355, 1240, 1090, 730.

$(C_{20}H_{30}N_2O)_2 \cdot (HClO_4)_3$ (930,3)

Ber.:	C	51,64	H	6,82	N	6,02
Gef.:	C	51,59	H	6,78	N	5,83

6.1 Darstellung von 3-Dimethylamino-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (18)

18 wurde in Anlehnung an die Darstellung von 14 und 15 hergestellt. Dazu wurden 20,0 g (≙0,143 Mol) Dimedon und 41,0 g (≙0,365 Mol) 40 proz. wäßrige Dimethylaminlösung auf dem Wasserbad zu einem zähflüssigen Honig eingedampft. In Methylenchlorid aufgenommen und 3 mal mit 50 ml 10 proz. Natronlauge ausgeschüttelt, wurden 22,0 g rohes 18 nach Entfernen des Methylenchlorids im Vakuum erhalten.

Schmp. 102° Lit. [32] 103,7 - 104° (Cyclohexan)

$C_{10}H_{17}NO$ (167,3)	Ber.: C	71,82	H	10,25	N	8,37
	Gef.: C	71,74	H	10,16	N	8,42

6.2 Aminomethylierung des 3-Dimethylamino-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (18)

Nach der unter 1.2 beschriebenen Vorschrift konnte bei keinem der tert. Enaminoketone (18-20) eine der gewünschten Verbindungen erhalten werden. Nach dem Verfahren von [27] wurden 1,67 g (≙ 0,01 Mol) 18, 0,87 g (≙ 0,01 Mol) Morpholin, 0,9 g (≙0,011 Mol) 40 proz. wäßrige Formaldehydlösung und 1 Tr. Eisessig in 10 ml Methanol 1 h bei Raumtemperatur belassen. Das Methanol wurde im Vakuum entfernt, zu dem erhaltenen Öl einige Tropfen Isopropanol gegeben und gekühlt. Die anfallenden Kristalle wurden als Xanthen - Derivat 18a identifiziert und aus Isopropanol umkristallisiert.

3,3,6,6-Tetramethyl-1,2,3,4,5,6,7,8-octahydro-1,8-xanthendion (18a)

Schmp. 171°

Ausbeute: 590 mg ≙ 43 % d. Th.

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3415, 2960, 2885, 2870, 1685, 1655, 1620, 1385, 1205, 1170, 1140.

NMR-Spektrum $CDCl_3$): δ/ppm = 2,9 (s, 2 H, O=C-C-CH_2-C-C=O), 2,35 (s, 4 H, C-CH_2-C=O), 2,3 (s, 4 H, CH_2-C-O-C-CH_2), 1,1 (s, 12 H, C-CH_3).

$C_{17}H_{22}O_3$ (274,4) Gef.: (massenspektrometr.) 274

Ber.: C 74,42 H 8,08

Gef.: C 74,15 H 8,05

7.1 Darstellung von 5,5-Dimethyl-3-(1-pyrrolidinyl)-2-cyclohexen-1-on (19)

Nach [15] wurden Dimedon und Pyrrolidin in Benzol am Wasserabscheider gekocht und das Reaktionsprodukt aus Benzol/Petrolether umkristallisiert.

Schmp. 132° Lit. [15] 131-3° schwach gelbe Kristalle

$C_{12}H_{19}NO$ (193,3) Ber.: C 74,57 H 9,91 N 7,25

Gef.: C 74,63 H 9,88 N 7,14

7.2 Darstellung der 5,5-Dimethyl-3-(1-pyrrolidinyl)-2-cyclohexen-1-on-Verbindungen

Die unter 6.2 beschriebene Vorschrift von [27] wurde auch bei der Aminomethylierung von 19 angewandt und lieferte die erwarteten Verbindungen 51 und 52. Die anfallenden Kristalle wurden aus Ether/Petrolether umkristallisiert.

5,5-Dimethyl-2-piperidinomethyl-3-(1-pyrrolidinyl)-2-cyclohexen-1-on (51)

Schmp. 96-7° (Ether/Petrolether) farblose Kristalle

Ausbeute: 1,4 g ≙ 51 % d. Th.

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 2980 S, 2935, 2845, 2795, 1605, 1530, 1405, 1320, 1285.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 4,03-3,57 (m, 4 H, CH_2-CH_2-N-C=), 3,3 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 2,57-2,23 (breit, 4 H, CH_2-N-CH_2-CH_2), 2,4 (s, 2 H, CH_2-C=O), 2,2 (s, 2 H, N-C-CH_2), 2,1 - 1,73 (m, 4 H, CH_2-CH_2-N-C=), 1,43 (breit, 6 H, CH_2-N-CH_2-CH_2), 1,04 (s, 6 H, C-CH_3).

$C_{18}H_{30}N_2O$ (290,4) Gef.: (massenspektrometr.) 290

Ber.:	C	74,43	H	10,41	N	9,64
Gef.:	C	74,19	H	10,34	N	9,61

5,5-Dimethyl-2-morpholinomethyl-3-(1-pyrrolidinyl)-2-cyclohexen-1-on (52)

Schmp. 73-5° (Ether/Petrolether) farblose Kristalle

Ausbeute: 1,4 g ≙ 48 % d. Th.

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 2980, 2960, 2930, 2860, 1605, 1530, 1405, 1320, 1290, 1120.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 3,97-3,43 (m, 8 H, CH_2-CH_2-N-C= und CH_2-CH_2-O), 3,36 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 2,53-2,2 (m, 4 H, N-CH_2-CH_2-O), 2,41 (s, 2 H, CH_2-C=O), 2,19 (s, 2 H, N-$\underset{\|}{C}$-CH_2), 2,07-1,67 (m, 4 H, CH_2-CH_2-N-C=), 1,04 (s, 6 H, C-CH_3).

$C_{17}H_{28}N_2O_2$ (292,4)Gef.: (massenspektrometr.) 292

Ber.:	C	69,83	H	9,65	N	9,58
Gef.:	C	69,96	H	9,49	N	9,37

8.1 Darstellung von 5,5-Dimethyl-3-piperidino-2-cyclohexen-1-on (20)

Nach [33] wurden äquimolare Mengen Dimedon und Piperidin in Benzol am Rückfluß mit einem Wasserabscheider so lange gekocht, bis die erwartete Wassermenge abgeschieden war. Nach Abzug des Lösungsmittels wurde der ölige Rückstand mit Petrolether (40 - 60°) perforiert. Nach Entfernen des Petrolethers wurde das kristalline Rohprodukt mehrfach aus Petrolether (40 - 60°) umkristallisiert.

Schmp. 92-4° Lit. [33] 89°

$C_{13}H_{21}NO$ (207,3)

Ber.:	C	75,32	H	10,21	N	6,76
Gef.:	C	75,19	H	10,32	N	6,91

8.2 Darstellung von 5,5-Dimethyl-2-morpholinomethyl-3-piperidino-2-cyclohexen-1-on (53)

Nach der unter 6.2 beschriebenen Vorschrift von [27] wurde auch 53 dargestellt.

Schmp. 114-6° Lit. [27] 99 - 102° (Ether/Ethanol)
farblose Kristalle

Ausbeute: 1,3 g ≙ 42 % d. Th.

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3010, 2950, 2930, 2860, 2845, 1620, 1545, 1430, 1360, 1340, 1300, 1250, 1230, 1120.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 3,77-3,33 (m,8H ,CH_2-CH_2-N-C= und N-CH_2-CH_2-O), 3,21 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 2,57-2,3 (m, 4 H, CH_2-N-CH_2-CH_2-O), 2,28 (s, 2 H, CH_2-C=O), 2,19 (s, 2 H, N-C(=)-CH_2), 1,63 (breit, 6 H, CH_2-CH_2-N-C=), 1,03 (s, 6 H, C-CH_3).

$C_{18}H_{30}N_2O_2$ (306,4) Gef.: (massenspektrometr.) 306

Ber.:	C	70,55	H	9,87	N 9,14
Gef.:	C	70,42	H	9,71	N 9,19

Wurde der Eisessig durch 1,6 g (=0,009 Mol) 20 proz. Salzsäure ersetzt, so wurde das schon unter 6.2 S.111 beschriebene Xanthen-Derivat 18a erhalten. Die Verbindungen stimmten in allen physikalischen Daten überein und lieferten deckungsgleiche IR-, NMR- und MS-Spektren.

9.1 Methylen-bis-Verbindungen der Enaminoketone 13 - 17

Die Methylen-bis-Verbindungen wurden ausnahmslos in den Neutralphasen der Aminomethylierungsansätze gefunden, d. h. sie wurden mit Ether aus den vom Benzol befreiten und in verdünnter Mineralsäure aufgenommenen Reaktionsansätzen extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt.

2,2'-Methylenbis(3-amino-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on)(54)

Schmp. 240° Lit. [29] 242° (Chloroform)
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3350, 3130, 2940, 2920, 1655, 1525, 1460 S, 1420, 1380, 1150.
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 8,7-7,6 und 6,0-4,9 (breit, je 2 H, austauschbar durch D_2O, $N\underline{H}_2$), 3,28 (s, 2 H, =C-$C\underline{H}_2$-C=), 2,23 (s, 4 H, $C\underline{H}_2$-C=O), 2,18 (s, 4 H, H_2N-C-$C\underline{H}_2$), 1,02 (s, 12 H, C-$C\underline{H}_3$).

$C_{17}H_{26}N_2O_2$ (290,4)	Gef.:(massenspektrometr.) 290					
	Ber.: C	70,31	H	9,02	N	9,65
	Gef.: C	69,93	H	8,94	N	9,58

2,2'-Methylenbis(5,5-dimethyl-3-methylamino-2-cyclohexen-1-on) (55)

Schmp. 224° Lit. [29] 223-4° (Benzol)
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3410, 3255, 3170, 2945, 2920, 1615, 1550, 1490, 1470, 1405, 1390, 1335, 1280, 1100.
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 9,4-8,4 (breit, 2 H, austauschbar durch D_2O, $N\underline{H}$), 3,27 (s, 2 H, =C-$C\underline{H}_2$-C=), 2,95 (d, J = 5 Hz, 6 H, s nach D_2O-Zusatz, $C\underline{H}_3$-NH), 2,27 (s, 4 H, $C\underline{H}_2$-C=O), 2,19 (s, 4 H, HN-C-$C\underline{H}_2$), 1,05 (s, 12 H, C-$C\underline{H}_3$).

$C_{19}H_{30}N_2O_2$ (318,5)	Gef.: (massenspektrometr.) 318					
	Ber.: C	71,66	H	9,49	N	8,80
	Gef.: C	71,50	H	9,45	N	8,58

2,2'-Methylenbis(3-ethylamino-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on) (56)

Schmp.107° (Ether/Petrolether) feinkristallines Pulver
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3410, 3250, 3170, 3120, 3060, 2950, 2860, 1610, 1560, 1485, 1430, 1420, 1385, 1350, 1325, 1270, 1155, 1100.
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 9,0-8,5 (breit, 2 H, langsamer Austausch durch D_2O, NH), 3,55-3,0 (m, 4 H, CH_3-CH_2-NH), 3,28 (s, 2 H, =C-CH_2-C=), 2,26 (s, 4 H, CH_2-C=O), 2,17 (s, 4 H, HN-C-CH_2), 1,25 (t, J = 7 Hz, 6 H, CH_3-CH_2-NH), 1,03 (s, 12 H, C-CH_3).

$C_{21}H_{34}N_2O_2$ (346,5)	Gef.: (massenspektrometr.) 346					
	Ber.: C	72,79	H	9,89	N	8,08
	Gef.: C	72,68	H	9,82	N	8,05

2,2'-Methylenbis(3-anilino-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on)(58)

Schmp. 195-6° (Ether/Petrolether) feinkristallines Pulver
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 2940, 1610, 1550, 1480, 1395, 1320, 1270, 750.
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 11,0-10,6 (breit, 2 H, langsamer Austausch durch D_2O, NH), 7,5-6,9 (m, 10 H, aromat. H), 3,55 (s, 2 H, =C-CH_2-C=), 2,42 (s, 4 H, CH_2-C=O), 2,28 (s, 4 H, HN-C-CH_2), 1,01 (s, 12 H, C-CH_3).

$C_{29}H_{34}N_2O_2$ (442,6)	Gef.: (massenspektrometr.) 442					
	Ber.: C	78,70	H	7,74	N	6,33
	Gef.: C	78,63	H	7,73	N	6,29

2,2'-Methylenbis (3-benzylamino-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on)(60)

Schmp. 146-8° (Ether) feinkristallines Pulver
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3500, 3245, 3160, 3020, 2945, 2860, 1600, 1530, 1465, 1425, 1355, 1330, 1270, 1120, 730, 695.
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 9,38 (breites angenähertes t, J = 6,5 Hz, 2 H, austauschbar durch D_2O, NH), 7,22 (s, 10 H, aromat. H), 4,47 (d, J = 6,5 Hz, s nach D_2O - Zusatz, 4 H,

Ph-C$\underline{H}_2$-NH), 3,44 (s, 2 H, =C-C$\underline{H}_2$-C=), 2,2 (s, 4 H, C$\underline{H}_2$-C=O), 2,13 (s, 4 H, HN-C-C$\underline{H}_2$), 0,92 (s, 12 H, C-C$\underline{H}_3$).

$C_{31}H_{38}N_2O_2 \cdot H_2O$ (488,7)

Gef.: (massenspektrometr.) 470

Ber.:	C	76,19	H	8,25	N	5,73
Gef.:	C	76,08	H	8,34	N	5,72

9.2 Methylen-Verbindungen der Enaminoketone 15 und 16 und des Dimedons

Bei der Aminomethylierung von 15 und 16 konnten 2 weitere Verbindungen aus der Neutralphase gewonnen werden.

2-(2-Ethylamino-4,4-dimethyl-6-oxo-1-cyclohexenylmethyl)-3-hydroxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (57)

Schmp. 140-1° (Ether) farblose Kristalle

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3420, 3250, 3150, 2955, 2925, 2900, 2875, 1585, 1465, 1435, 1405, 1380, 1365, 1350, 1330, 1150.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ /ppm = 13,7-13,2 und 8,8-8,4 (breit, je 1 H, austauschbar durch D_2O, O$\underline{H}$ und N$\underline{H}$), 3,6-3,05 (m, 2 H, CH_3-C$\underline{H}_2$-NH), 3,22 (s, 2 H, =C-C$\underline{H}_2$-C=), 2,3 (s, 4 H, C$\underline{H}_2$-C=O), 2,2 (s, 4 H, NH-C-C$\underline{H}_2$ und HO-C-C$\underline{H}_2$), 1,32 (t, J = 7,25 Hz, 3 H, C$\underline{H}_3$-CH_2NH), 1,03 (s, 12 H, C-C$\underline{H}_3$).

$C_{19}H_{29}NO_3$ (319,4) Gef.: (massenspektrometr.) 319

Ber.:	C	71,44	H	9,15	N	4,38
Gef.:	C	71,49	H	9,10	N	4,29

2-(2-Anilino-4,4-dimethyl-6-oxo-1-cyclohexenylmethyl)-3-hydroxy-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (59)

Schmp. 153-4° (Ethanol) farblose Kristalle

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3280, 3170, 2970, 2930, 2880, 1640, 1600, 1500, 1410, 1275, 1090.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 13,0-12,4 (breit, 1 H, O<u>H</u>), 10,6-10,3 (breit, 1 H, N<u>H</u>) beide austauschbar durch D_2O, 7,6-6,9 (m, 5 H, aromat. H), 3,35 (s, 2 H, =C-C<u>H</u>$_2$-C=), 2,33 und 2,27 (angespaltenes s, 8 H, C<u>H</u>$_2$-C=O und HO-C-C<u>H</u>$_2$ und NH-C-C<u>H</u>$_2$), 1,0 (s, 12 H, C-C<u>H</u>$_3$).

$C_{23}H_{29}NO_3$ (367,5) Gef.: (massenspektrometr.) 367

Ber.:	C	75,17	H	7,95	N 3,81
Gef.:	C	74,98	H	7,91	N 3,76

D Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der Mannichbasen mit primärer vinyloger Amidstruktur

Allgemeine Vorschrift

5mMol der entsprechenden 3-Amino-2-aminomethyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on-Verbindungen wurden in 25 ml Ethanol gelöst und zu einer Lösung gegeben, die in 25 ml Wasser 8 Oxidationsäquivalente Quecksilber(II)-EDTA-Komplex enthielt (4,3 g ≙ 0,02 Mol Quecksilberoxid und 7,45 g ≙ 0,02 Mol EDTA). Man leitete Stickstoff ein und beließ den Ansatz 1 h bei 80°C. Nach dem langsamen Abkühlen filtrierte man von abgeschiedenem Quecksilber und ausgefallener Ethylendiamintetraessigsäure ab. Das abgeschiedene Quecksilber wurde rhodanometrisch bestimmt.

Der größte Teil des Ethanols wurde im Vakuum entfernt. Anschließend wurde der wäßrige Rückstand mit je 3 mal 50 ml Ether und Chloroform extrahiert. Danach ammoniakalisierte man und schüttelte erneut mit 3 mal 50 ml Chloroform aus.
Die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingeengt. Aus den bei unverändertem pH durchgeführten Etherextrakten konnten ggf. vinyloge Amid-Lactame und die Methylen-bis-Verbindungen isoliert werden.
Die Chloroformextrakte des mit Ammoniak versetzten wäßrigen Ansatzes erbrachten meist einen öligen Rückstand, der zur Kristallisation gebracht oder in das Perchlorat überführt wurde.

1. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 3-Amino-5,5-dimethyl-2-piperidinomethyl-2-cyclohexen-1-on (21)

1,2 g 21 (≙ 5 m Mol) wurden nach allgemeiner Vorschrift dehydriert und aufgearbeitet.
Die Neutralphase lieferte 0,2 g eines schwach gelben Öls, das überwiegend aus der Methylen-bis-Verbindung 54 bestand. Die Basenfraktion ergab 0,6g eines hellbraunen Öls, aus dem das

Perchlorat des vinylogen Lactamamids 61 gewonnen wurde.
Quecksilber - Abscheidung: 41 % der eingesetzten Menge
≙ 82 % bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.

1-(2-Amino-4,4-dimethyl-6-oxo-1-cyclohexenylmethyl)-2-piperidon (61)

Ausbeute: 0,4 g ≙ 32 % d. Th.
IR-Spektrum (KBR): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3285, 3120, 2950 S, 2925, 2860, 1690, 1625, 1595, 1540, 1505, 1470, 1430, 1410, 1390, 1335, 1280, 1035.
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ /ppm = 7,8-5,5 (sehr breit, 2 H, austauschbar durch D_2O, NH_2), 4,38 (s, (s, 2 H, =C-CH_2-N), 3,52-3,17 (breit, 2 H, N-CH_2-CH_2), 2,6-2,2 (breit, 2 H, N-C=O-CH_2), 2,3 (s, 2 H, C-CH_2-C=O), 2,23 (s, 2 H, H_2N-C-CH_2), 1,9-1,6 (m, 4 H, N-CH_2-CH_2), 1,07 (s, 6 H, C-CH_3).
$C_{14}H_{22}N_2O_2$ (250,3) Gef.: (massenspektrometr.) 250
Perchlorat: Schmp. 156-7° (Ethanol) feinkristallines Pulver
$C_{14}H_{22}N_2O_2 \cdot HClO_4$ (350,8)

Ber.:	C 47,93	H	6,61	N	7,99
Gef.:	C 48,09	H	6,77	N	8,00

2.1 Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 3-Amino-5,5-dimethyl-2-(1-pyrrolidinylmethyl)-2-cyclohexen-1-on (22)

1,1 g 22 (≙ 5 mMol) wurden nach allgemeiner Vorschrift dehydriert und aufgearbeitet.
Nach Entfernen des größten Teils des Ethanols fielen 0,1 g einer feinkristallinen Substanz aus dem wäßrigen Ansatz aus, die als Methylen-bis-Verbindung 54 identifiziert wurde. (Deckungsgleiches IR-Spektrum mit 54).
Der neutrale Chloroform-Extrakt lieferte weitere 0,1 g eines Öls, das als Hauptbestandteil auch 54 enthielt.

Die Basenphase ergab 0,78 g einer kristallinen Verbindung, die als Chinazolin-Derivat 62 erkannt wurde.
Quecksilber-Abscheidung: 43 % der eingesetzten Menge
≙ 86 % bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.

6,6-Dimethyl-1,2,3,5,6,7,8,9-octahydro-pyrrolo [5,1-b] chinazolin-8-on (62)

Schmp. 123-4° (Benzol/Hexan) feinkristallines Pulver
Ausbeute: 0,78 g ≙ 72 % d. Th.
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$/cm^{-1} = 3345, 2955, 2865, 1685, 1615, 1535, 1490, 1475, 1405, 1370, 1275, 1120.
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 4,19 (s, 2 H, N-C$\underline{H}_2$-C-C=O), 3,43 (grobes t, J = 7 Hz, 2 H, N-C$\underline{H}_2$-CH_2), 2,7 (t, J = 7 Hz, 2 H, $\overset{N}{N}\!\!>$C-C$\underline{H}_2$), 2,5-1,9 (m, 6 H, C$\underline{H}_2$-C=O, =N-C-C$\underline{H}_2$ und N-CH_2-C$\underline{H}_2$), 1,03 (aufgespaltenes s, 6 H, C-C$\underline{H}_3$).
$C_{13}H_{18}N_2O$ (218,3) Gef.: (massenspektrometr.) 218
Perchlorat: Schmp. 234-6° (Ethanol) farblose Kristalle
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$/cm^{-1} = 3210, 3180, 3140, 3060, 2955, 2920, 1700, 1655 S, 1630, 1545, 1405, 1320, 1155, 1080, 620.
$C_{13}H_{18}N_2O \cdot HClO_4$ (318,8)

Ber.:	C	48,98	H	6,01	N 8,79
Gef.:	C	48,68	H	5,99	N 8,59

2.2 Hydrolyse von 6,6-Dimethyl-1,2,3,5,6,7,8,9-octahydro-pyrrolo [5,1-b] chinazolin-8-on (62)

0,22 g 62 (≙ 1 mMol) wurden zusammen mit 10 Tropfen 12 proz. Natronlauge (≙ 1,5 mMol) in 10 ml Ethanol 90 Stunden bei Raumtemperatur unter ständiger DC-Kontrolle gerührt. Der Chloroformextrakt des vom Ethanol befreiten und in Wasser aufgenommenen Ansatzes lieferte 0,2 g des Lactamamids 64.

1-(2-Amino-4,4-dimethyl-6-oxo-1-cyclohexenylmethyl)-2-pyrrolidon (64)

Schmp. 180-1° (Benzol/Petrolether) feinkristallines Pulver
Ausbeute: 0,2 g ≙ 85 % d. Th.
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm^{-1} = 3330, 3175, 2925, 2885, 1660, 1600, 1540, 1415, 1405, 1370, 1310, 1260, 1090, 625.
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ /ppm = 7,0-5,65 (breit, 2 H, austauschbar durch D_2O, NH_2) 4,2 (breites s, 2 H, =C-CH_2-N), 3,4 (grobes t, J = 6 Hz, N-CH_2-CH_2), 2,6-1,7 (m, 8 H, überlagert von 2 s bei 2,27 und 2,19, O=C-CH_2-CH_2, CH_2-C=O und H_2N-C-CH_2), 1,03 (s, 6 H, C-CH_3).

$C_{13}H_{20}N_2O_2$ (236,3)	Gef.: (massenspektrometr.) 236				
	Ber.: C	66,07	H	8,53	N 11,85
	Gef.: C	66,13	H	8,46	N 11,62

3. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 3-Amino-2-hexamethyleniminomethyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (23)

1,25 g 23 (≙ 5 mMol) wurden nach allgemeiner Vorschrift dehydriert. Die Aufarbeitung wurde geringfügig abgeändert, indem der vom Ethanol befreite Ansatz ammoniakalisiert und 3 mal mit 50 ml Chloroform extrahiert wurde. Die organischen Extrakte wurden dann mit 3 mal 30 ml 10 proz. Salzsäure ausgeschüttelt. Aus der organischen Phase wurden 0,15 g gelbliches Öl gewonnen, in dem durch DC-Vergleiche das Methylen-bis-Derivat 54 identifiziert wurde.
Die salzsaure Lösung wurde wieder ammoniakalisiert und erneut 3 mal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Aus dem über Natriumsulfat getrockneten, filtrierten und eingeengten Chloroformextrakt wurden 1,0 g einer kristallinen Substanz gewonnen, die als tricyclisches vinyloges Acylamidin 63 erkannt wurde.
Quecksilber-Abscheidung: 40 % der eingesetzten Mange
≙ 80 % bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.

3,3-Dimethyl-1,2,3,4,6,7,8,9,10,12-decahydro-azepino[7,1-b] chinazolin-1-on (63)

Schmp. 125-7° (Benzol/Petrolether) feinkristallines Pulver
Ausbeute: 1,0 g ≙ 81 % d. Th.
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm^{-1} = 2925, 2850, 1605, 1515, 1475, 1400, 1285, 1260, 1195.
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ /ppm = 4,25 (s, 2 H, =C-C$\underline{H}_2$-N-CH_2-CH_2), 3,6-3,2 (breit, 2 H, N-C$\underline{H}_2$-CH_2), 2,8-2,4 (breit, 2 H, N≫C-C$\underline{H}_2$), 2,24 (s, 2 H, C$\underline{H}_2$-C=O), 2,21 (s, 2 H, C=N-C-C$\underline{H}_2$), 2,0-1,5 (breit, 6 H, N-CH_2-C$\underline{H}_2$), 1,05 (s, leicht aufgespalten, 6 H, C-C$\underline{H}_3$).
$C_{15}H_{22}N_2O$ (246,4) Gef.: (massenspektrometr.) 246
Perchlorat: Schmp. 238-9° (Ethanol) feinste Kristalle
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm^{-1} = 3310, 3260, 3170, 3075, 2960, 2935, 2870, 1700, 1665, 1650, 1550, 1320, 1150, 1110, 1060, 625.
$C_{15}H_{22}N_2O \cdot HClO_4$ (346,8)

Ber.:	C	51,95	H	6,68	N 8,08
Gef.:	C	51,85	H	6,65	N 7,98

4. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 3-Amino-5,5-dimethyl-2-morpholinomethyl-2-cyclohexen-1-on (24)

1,2 g 24 (≙ 5 mMol) wurden nach allgemeiner Vorschrift dehydriert und aufgearbeitet.
Die Neutralphase bestand aus ca. 0,85 g eines hellbraunen Öls, aus dem nur die Methylen-bis-Verbindung 54 gewonnen werden konnte (deckungsgleiche IR-Spektren).
Aus dem Chloroform-Extrakt des ammoniakalisierten Dehydrierungsansatzes konnten ca. 0,2 g der Ausgangssubstanz zurückerhalten werden.
Quecksilber-Abscheidung: 21 % der eingesetzten Menge
≙ 42 % bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.

5. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 3-Amino-2-dimethylaminomethyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (25)

0,98 g 25 (≙ 5 mMol) wurden nach allgemeiner Vorschrift dehydriert und aufgearbeitet.
Die Neutralphase lieferte 0,64 g eines hellgelben Öls, aus dem 0,5 g der Methylen-bis-Verbindung 54 gewonnen wurden.
Aus der Basenfraktion konnten 0,15 g der Ausgangsverbindung zurückgewonnen werden.
Quecksilber-Abscheidung: 13 % der eingesetzten Menge
≙ 26 % bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.

6. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 3-Amino-2-diethylaminomethyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (26)

1,12 g 26 (≙ 5 mMol) wurden nach allgemeiner Vorschrift dehydriert und aufgearbeitet.
0,57 g hellbraunes Öl wurden aus der Neutralphase erhalten. Daraus konnte nur die Methylen-bis-Verbindung 54 isoliert werden.
Die Basenfraktion lieferte 0,26 g eines öligen Rückstandes, aus dem keine definierten Produkte erhalten wurden.
Quecksilber-Abscheidung: 17 % der eingesetzten Menge
≙ 34 % bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.

E Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der 2-Aminomethyl-3-methylamino-2-cyclohexen-1-on-Verbindungen

Die Verbindungen 27 und 32 wurden unter Standardbedingungen, wie sie auf S. 119 beschrieben wurden dehydriert. Die Aufarbeitung wurde geringfügig abgeändert und an entsprechender Stelle erläutert.

1. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 5,5-Dimethyl-3-methylamino-2-piperidinomethyl-2-cyclohexen-1-on (27)

1,25 g 27 (≙ 5 mMol) wurden nach allgemeiner Vorschrift dehydriert und aufgearbeitet.
Die Neutralphase erbrachte 0,8 g eines gelblichen Öls, aus dem das offenkettige Lactamamid 65 isoliert wurde. Daneben konnte die Methylen-bis-Verbindung 55 nachgewiesen werden. Der eingeengte Chloroform-Extrakt des ammoniakalisierten Reaktionsansatzes wurde in Ethanol aufgenommen und mit einer ethanolischen Magnesiumperchlorat-Lösung versetzt.
Es wurden 0,2 g einer Substanz erhalten, die als tricyclisches vinyloges Amidinium-Salz 66 identifiziert wurde.

1-(4,4-Dimethyl-2-methylamino-6-oxo-1-cyclohexenylmethyl)-2-piperidon (65)

Schmp. 127-8° (Ethanol/Ether) feinkristallines Pulver
Ausbeute: 0,61 g ≙ 46 % d. Th.
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm^{-1} = 3265, 3150, 3015, 2950, 2865, 1620, 1570, 1500, 1470, 1405, 1380, 1335, 1280.
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ /ppm = 8,5-7,9 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, NH), 4,37 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 3,53-3,17 (breit, 2 H, N-CH_2-CH_2), 2,95 (d, 3 H, J = 4,5 Hz, CH_3-NH), 2,55-2,25 (breit, 2 H, O=C-CH_2-CH_2), 2,32 (s, 2 H, C-CH_2-C=O), 2,22 (s, 2 H, HN-C-CH_2), 1,75 (quin. J = 3,5 Hz, 4 H, N-CH_2-CH_2), 1,08 (s, 6 H, C-CH_3).

$C_{15}H_{24}N_2O_2$ (264,4) Gef.: (massenspektrometr.) 264

Ber.:	C	68,15	H	9,15	N 10,60
Gef.:	C	67,88	H	9,11	N 10,43

4a,5,10,11,11a-Hapto-3,3,5-trimethyl-1-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9,-octahydro-1H-pyrido [6,1-b] chinazolinio-perchlorat (66)

Schmp. 183° (Ethanol) feinkristallines Pulver
Ausbeute: 0,2 g ≙ 12 % d. Th.
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm^{-1} = 3035, 2960, 2930, 2875, 1670, 1620, 1550, 1495, 1360, 1340, 1320, 1200, 1075, 625.
NMR-Spektrum (Pyridin-d_5): δ /ppm = 8,7 (s, 1 H, C-CH-N), 5,95-5,55 (breit, 1 H, N=CH), 4,4-3,6 (breit, 2 H, N-CH_2), 3,43 (s, 3 H, CH_3-N), 2,8 (s, 2 H, austauschbar durch D_2O, CH_2-C=O), 2,4(s, 2 H, N-C=CH_2), 2,4-2,0 (breit, 2 H, CH-CH_2), 2,0-1,5 (breit, 4 H, N-CH_2-CH_2), 1,02 (s, 6 H, C-CH_3).
$C_{15}H_{23}N_2O^+ ClO_4^-$ (346,8)

Gef.: (massenspektrometr.) 246 (größtes m/e)

Ber.:	C	51,95	H	6,68	N 8,08
Gef.:	C	51,95	H	6,69	N 8,00

2. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 5,5-Dimethyl-3-methylamino-2-(1-pyrrolidinylmethyl)-2-cyclohexen-1-on (28)

1,18 g 28 (≙ 5 mMol) wurden nach allgemeiner Vorschrift dehydriert und wie folgt aufgearbeitet. Zunächst wurde der wäßrige Dehydrierungsansatz weitestgehend vom Ethanol befreit und darauf mit Ether und Chloroform extrahiert. Diese neutralen organischen Extrakte lieferten 0,6 g eines Öls, aus dem das Perchlorat des Lactamamids 67 gewonnen wurde. Ferner konnte die Anwesenheit der Methylen-bis-Verbindung 55 (deckungsgleiche IR-Spektren) und im DC die des Enaminoketons 14 nachgewiesen werden. Anschließend wurde dem wäßrigen Dehydrierungsansatz eine wäßrige Magnesiumperchlorat-Lösung hinzugesetzt und erneut mit Chloroform extrahiert.

Dadurch konnten 0,33 g eines tricyclischen Produktes 68 gefaßt werden.
Quecksilber-Abscheidung: 40 % der eingesetzten Menge
≙ 80 % bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.

1-(4,4-Dimethyl-2-methylamino-6-oxo-1-cyclohexenylmethyl)-2-pyrrolidon (67)

Ausbeute: 0,49 g ≙ 28 % d. Th.
$C_{14}H_{22}N_2O_2$ (250,3) Gef.: (massenspektrometr.) 250
Perchlorat: Schmp. 178° (Ethanol) farblose Kristalle
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm^{-1} = 3465, 2960, 1660, 1620, 1440, 1390, 1275, 1105, 625.
NMR-Spektrum (Pyridin-d_5): δ /ppm = 8,2-7,5 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, NH), 4,4 (s, 2H, =C-CH_2-N), 3,43 (t, J = 7 Hz, 2 H, N-CH_2-CH_2), 2,87 (d, J = 4 Hz, 3 H, s nach D_2O-Zusatz, CH_3-NH), 2,5-2,1 (t,2 H, N-C=O-CH_2 überlagert von folgenden beiden s) 2,35 (s, 2 H, CH_2-C=O), 2,29 (s, 2 H, HN-C-CH_2), insgesamt 6 H, 2,0-1,5 (m, 2 H, N-CH_2-CH_2), 1,03 (s, 6 H, C-CH_3).

$C_{14}H_{22}N_2O_2 \cdot HClO_4 \cdot H_2O$ (368,8)

Ber.:	C	45,59	H	6,83	N 7,59
Gef.:	C	45,78	H	6,72	N 7,54

3a,4,10-Hapto-4,6,6-trimethyl-8-oxo-1,2,3,5,6,7,8,9-octahydro-pyrrolo [5,1-b] chinazolinio-perchlorat (68)

Schmp. 184-5° (Ethanol) feinkristallines Pulver
Ausbeute: 0,33 g ≙ 20 % d. Th.
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm^{-1} = 2960, 2870, 1695, 1650, 1615, 1510, 1500, 1400, 1090, 625.
NMR-Spektrum (Pyridin-d_5): δ /ppm = 4,4 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 3,83 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, N-CH_2-CH_2), 3,47 (s, 3 H, CH_3-N), 3,33 (t, J = 7,5 Hz, 2 H, C-CH_2), 2,6 (s, angespalten, 2 H,

CH_2-C=O), 2,55-1,9 (breit, 2 H, $\overset{+}{N}$-CH_2-CH_2), 2,35 (s, 2 H, $\overset{+}{N}$-C-CH_2), 1,08 (s, 6 H, C-CH_3).

$C_{14}H_{21}N_2O]^+$ ClO_4^- (332,8)

Gef.: (massenspektrometr.) 232 (größtes m/e)

Ber.:	C	50,53	H	6,36	N	8,42
Gef.:	C	50,27	H	6,31	N	8,22

3. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 2-Hexamethyleniminomethyl-5,5-dimethyl-3-methylamino-2-cyclohexen-1-on (29)

1,3 g 29 (≙ 5 mMol) wurden nach allgemeiner Vorschrift dehydriert und wie unter 1. beschrieben aufgearbeitet.
Die Neutralfraktion lieferte 0,3 g des Bis-Produktes 55. Aus der Basenphase konnten 1,1 g eines Perchlorats isoliert werden, das als Chinazolinio-Derivat 69 erkannt wurde.
Quecksilber-Abscheidung: 45 % der eingesetzten Menge
≙ 90 % bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.

4a,5,11,12,12a-Hapto-3,3,5-trimethyl-1-oxo-1,2,3,4,5a,6,7,8,9,10-decahydro-azepino [7,1-b] chinazolinio-perchlorat (69)

Schmp. 254-6° (Ethanol) feinkristallines Pulver
Ausbeute: 1,1 g ≙ 61 % d. Th.
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3050, 3030, 2950, 2875, 1665, 1615, 1550, 1490, 1375, 1335, 1325, 1085, 625.
NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ/ppm = 8,42 (s, 1 H, $\overset{+}{C}$-$\overset{\cdot\cdot}{C}$H-$\overset{\cdot\cdot}{N}$), 5,5 (t, J = 6 Hz, 1 H, $\overset{N}{\underset{N}{>}}$CH), 4,1-3,6 (breit, 2 H, $\overset{+}{N}$-CH_2-CH_2), 2,77 (s, 2 H, austauschbar durch D_2O bei Aufnahme in Pyridin-d_5, CH_2-C=O), 2,28 (s, 2 H, N-C$\overset{CH_2}{<}$), 2,13-1,27 (breit, 8 H, $\overset{+}{N}$-CH_2-CH_2), 1,04 (s, 6 H, C-CH_3).

$C_{16}H_{25}N_2O]^+$ ClO_4^- (360,8)

Gef.: (massenspektrometr.) 260 (größtes m/e)

Ber.:	C	53,36	H	6,98	N	7,76
Gef.:	C	53,24	H	6,92	N	7,61

4. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 5,5-Dimethyl-3-methylamino-2-morpholinomethyl-2-cyclohexen-1-on (30)

1,26 g 30 (≙ 5 mMol) wurden nach allgemeiner Vorschrift dehydriert und aufgearbeitet.
Die Neutralphase lieferte 0,9 g eines gelblichen Öls, aus dem 0,7 g der Methylen-bis-Verbindung 55 isoliert wurden. Aus der Basenfraktion (0,1g) konnte kein definiertes Produkt gewonnen werden.
Quecksilber-Abscheidung: 14 % der eingesetzten Menge
≙ 28 % bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.

5.1 Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 2-Dimethylaminomethyl-5,5-dimethyl-3-methylamino-2-cyclohexen-1-on (31)

1,05 g 31 (≙ 5 mMol) wurden nach allgemeiner Vorschrift dehydriert und aufgearbeitet.
Aus den neutralen organischen Extrakten blieben 0,75 g eines Öls zurück, das 0,65 g der Methylen-bis-Verbindung 55 lieferte. Aus den 0,15 g des Rückstandes der Basenfraktion wurden 0,14 g der Ausgangsverbindung als Perchlorat erhalten. (Deckungsgleiche IR-Spektren, Elementaranalyse).
Quecksilber-Abscheidung: 17 % der eingesetzten Menge
≙ 34 % bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.

5.2 Hydrolyseversuch von 2-Dimethylaminomethyl-5,5-dimethyl-3-methylamino-2-cyclohexen-1-on (31)

1,05 g 31 (≙ 5 mMol) wurden 1 Stunde zusammen mit 7,5 g EDTA (≙ 20 mMol) in 50 ml eines Ethanol/Wassergemisches (1:1) bei 80°C belassen. Während dieser Zeit wurde zusätzlich Stickstoff eingeleitet. Nach Entfernen des Ethanols fielen 0,62 g der

Methylen-bis-Verbindung 55 aus dem wäßrigen Ansatz aus. Weitere 0,1 g wurden im Chloroform-Auszug erhalten (deckungsgleiche IR-Spektren).

6. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 2-Diethylaminomethyl-5,5-dimethyl-3-methylamino-2-cyclohexen-1-on (32)

1,19 g 32 (≙ 5 mMol) wurden nach allgemeiner Vorschrift dehydriert und aufgearbeitet.
Wieder wurden 0,7 g der Mehtylen-bis-Verbindung 55 aus den eigeengten organischen Extrakten des neutralen wäßrigen Dehydrierungsansatzes erhalten.
Die Basenfraktion lieferte 0,25 g eines hellbraunen Öls, aus dem nach Zusatz einer ethanolischen Magnesiumperchlorat-Lösung das Chinazolinio-Derivat 70 ausfiel.
Quecksilber-Abscheidung: 27 % der eingesetzten Menge
≙ 54 % bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.

1,3,4,4a,8a-Hapto-3-ethyl-1,2,7,7-tetramethyl-5-oxo-5,6,7,8,-tetrahydro-2H-chinazolinio-perchlorat (70)

Schmp. 177-8° (Ethanol) feinkristallines Pulver
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$/cm^{-1} = 3050, 3030, 2960, 2880, 1665, 1615, 1550, 1490, 1365, 1085, 625.
NMR-Spektrum (Pyridin-d_5): δ/ppm = 8,71 (s, 1 H, $\overset{+}{C}$-CH-N), 6,17-5,6 (breit, 1 H, N=CH), 4,2-3,4 (breit, 2 H, N-CH_2CH_3, q bei 3,95 mit J = 7 Hz nach D_2O-Zusatz), 3,62 (s, 3 H, CH_3-N), 2,87 (s, 2 H, austauschbar durch D_2O, CH_2-C=O), 2,45 (s, 2 H, N-C-CH_2-C), 1,7-1,1 (m, t, 6 H, CH-CH_3 und N-CH-CH_3), 1,04 (s, 6 H, C-CH_3).
$C_{14}H_{23}N_2O^+$ ClO_4^- (334,8)

Gef.: (massenspektrometr.)234 (größtes m/e)
Ber.: C 50,22 H 6,92 N 8,37
Gef.: C 50,21 H 6,89 N 8,15

F Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der 2-Aminomethyl-3-ethylamino-2-cyclohexen-1-on-Verbindungen

Die Dehydrierung und Aufarbeitung der Verbindungen 33 - 38 erfolgte nach der auf Seite119 gegebenen allgemeinen Vorschrift.Nur die tricyclischen Chinazolinio-Salze wurden wieder aus der Basenfraktion durch Zusatz einer ethanolischen Magnesiumperchlorat-Lösung isoliert.

1. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 3-Ethylamino-5,5-dimethyl-2-piperidinomethyl-2-cyclohexen-1-on (33)

1,32 g 33 (≙ 5 mMol) wurden nach allgemeiner Vorschrift dehydriert und aufgearbeitet.
Aus der Neutralphase ließen sich 0,65 g eines Öls gewinnen, das 0,68 g des Lactamamids 71 als Perchlorat lieferte. Die Methylen-bis-Verbindung 56 konnte nur im DC beobachtet werden. Aus den eingeengten Auszügen des basischen Ansatzes erhielt man 0,3 g eines öligen Rückstandes, der nach der Zugabe von ethanolischer Magnesiumperchlorat-Lösung des Chinazolinio-Derivat 72 freigab.
Quecksilber-Abscheidung: 36 % der eingesetzten Menge
≙ 72 % bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.

1-(2-Ethylamino-4,4-dimethyl-6-oxo-1-cyclohexenylmethyl)-2-piperidon (71)

Ausbeute: 0,5 g ≙ 36 % d. Th.
$C_{16}H_{26}N_2O_2$ (278,4) Gef.: (massenspektrometr.) 278
Perchlorat: Schmp. 180° (Ethanol) farblose Kristalle
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm^{-1} = 3420, 3270, 3220, 3155, 2950, 2870, 1920, 1630, 1590, 1500, 1400, 1380, 1335, 1275, 1160, 1085, 625.

NMR-Spektrum (Pyridin-d_5): δ /ppm = 8,67-8,18 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, N<u>H</u>), 4,62 (s, 2 H, =C-C<u>H_2</u>-N), 4,17-3,0 (m, 4 H, CH_3-C<u>H_2</u>-NH und C=ONC<u>H_2</u>-CH_2), 2,4 (breites s, 6 H, C<u>H_2</u>-C=O, NH-C-C<u>H_2</u> und N-C=OC<u>H_2</u>), 2,57 (quin, J = 2,5 Hz, 4 H, N-CH_2-C<u>H_2</u>), 1,25 (t, J = 7 Hz, 3 H, C<u>H_3</u>-CH_2-NH), 1,08 (s, 6 H, C-C<u>H_3</u>).

$C_{16}H_{26}N_2O_2 \cdot HClO_4$ (378,8)

Ber.: C 50,72 H 7,18 N 7,39
Gef.: C 50,76 H 7,03 N 7,21

4a,5,10,11,11a-Hapto-5-ethyl-3,3-dimethyl-1-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahydro-1H-pyrido[6,1-b]chinazolinio-perchlorat (72)

Schmp.189° (Ethanol/Ether) feinkristallines Pulver
Ausbeute: 0,29 g ≙ 16 % d. Th.
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$/cm^{-1} = 3035, 2955, 2870, 1670, 1620, 1550, 1490, 1360, 1340, 1325, 1085, 625.
NMR-Spektrum (Pyridin-d_5): δ /ppm = 8,8 (s, nach D_2O-Zusatz bei 8,6, 1 H, C-C<u>H</u>-N), 6,1-5,7 (grobes t, 1 H, N=C<u>H</u>-N), 4,25-3,5 (m, 4 H, CH_3-C<u>H_2</u>-N und N-C<u>H_2</u>-CH_2), 2,92 (s, 2 H, austauschbar durch D_2O, C<u>H_2</u>-C=O), 2,47 (s, 2 H, N-C=C<u>H_2</u>), 2,4-2,0 (breit, 2 H, >CH-C<u>H_2</u>), 2,0-1,6 (breit, 4 H, >N-CH_2-C<u>H_2</u>), 1,46 (t, J = 7 Hz, 3 H, C<u>H_3</u>-CH_2-N<), 1,1 (s, angespalten, 6 H, C-C<u>H_3</u>).

$C_{16}H_{25}N_2O]^+ ClO_4^-$ (360,8)

Gef.: (massenspektrometr.) 260 (größtes m/e)
Ber.: C 53,26 H 6,98 N 7,76
Gef.: C 53,05 H 6,95 N 7,74

2. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 3-Ethylamino-5,5-dimethyl-2-(1-pyrrolidinylmethyl)-2-cyclohexen-1-on (34)

1,25 g 34 (≙ 5 mMol) wurden nach allgemeiner Vorschrift dehydriert und aufgearbeitet.
Die Neutralphase erbrachte 0,32 g eines gelblichen Öls, das etwa zu gleichen Teilen aus dem Lactamamid 73 und der Methylen-bis-Verbindung 56 bestand. Eine Trennung gelang durch fraktionierte Kristallisation der Perchlorate. Der aus dem ammoniakalischen Ansatz gewonnene organische Extrakt (0,75 g) wurde in Ether aufgenommen und 3 mal mit 20 ml 5 proz. Schwefelsäure ausgeschüttelt. Der Ether-Auszug wurde verworfen. Die schwefelsaure Lösung wurde schwach ammoniakalisiert, mit Weinsäure auf einen pH von 4-5 gebracht und mit 3 mal 50 ml Chloroform extrahiert. Aus den eingeengten, getrockneten Chloroform-Extrakten wurde ebenfalls nur das Perchlorat des Lactamamids 73 isoliert.

1-(2-Ethylamino-4,4-dimethyl-6-oxo-1-cyclohexenylmethyl)-2-pyrrolidon (73)

Ausbeute: 0,5 g ≙ 0,69 g Perchlorat ≙ 38 % d. Th.
$C_{15}H_{24}N_2O_2$ (264,5) Gef.: (massenspektrometr.) 264
Perchlorat: Schmp. 184-5° (Ethanol/Ether) farblose Kristalle
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm^{-1} = 3280, 3230, 3110, 2965, 1640, 1610, 1425, 1405, 1385, 1370, 1350, 1090.

NMR-Spektrum (Pyridin-d_5): δ /ppm = 7,9-7,45 (breit, 1 H, austauschbar durch D_2O, NH), 4,4 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 3,43 (t, J = 7 Hz, 2 H, N-CH_2-CH_2), 3,5-2,95 (m, überlagert von vorangegangenem t, 2 H, CH_3-CH_2-NH), 2,33 (s, 4 H, CH_2-C=O und HN-C-CH_2) überlagert 2,17 (t, J = 4,5 Hz, 2 H, N-C=OCH_2), 2,0-1,5 (m, 2 H, N-CH_2-CH_2), 1,23 (t, J = 7 Hz, 3 H, CH_3-CH_2-NH), 1,04 (s, 6 H, C-CH_3).

$C_{15}H_{24}N_2O_2 \cdot HClO_4$ (364,8)

Ber.:	C	49,38	H	6,91	N	7,68
Gef.:	C	49,30	H	6,86	N	7,52

3. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 3-Ethylamino-2-hexamethyleniminomethyl-5,5,-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (35)

1,39 g 35 (≙ 5 mMol) wurden unter Standardbedingungen dehydriert und aufgearbeitet.
Aus den 0,3 g Rückstand der Neutralphase konnte nur das Perchlorat der Methylen-bis-Verbindung 56 isoliert werden.
Die Basenfraktion lieferte nach Zusatz einer ethanolischen Magnesiumperchlorat-Lösung 0,84 g des Chinazolinio-Salzes 74.
Quecksilber-Abscheidung: 34 % der eingesetzten Menge
≙ 68 % bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.

4a,5,11,12,12a-Hapto-5-ethyl-3,3-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4,5a,6,7,8,9,10-decahydro-azepino [7,1-b] chinazolinio-perchlorat (74)

Schmp. 244° (Aceton/Petrolether) feinkristallines Pulver
Ausbeute: 0,84 g ≙ 45 % d. Th.
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm^{-1} = 3050, 2945, 2870, 1665, 1615, 1550, 1490, 1370, 1085.

NMR-Spektrum (Pyridin-d_5): δ /ppm = 8,7 (s, nach D_2O-Zusatz bei 8,6, 1 H, $\dot{C}-\underline{CH}-\dot{N}$, 6,0-5,65 (m, nach D_2O-Zusatz, grobes t, 1 H, $\overset{\oplus}{N}=\underline{CH}$), 4,25-3,75 (m, 4 H, $CH_3-\underline{CH_2}-\dot{N}$ und $\dot{N}-\underline{CH_2}-CH_2$), 2,9 (s, 2 H, austauschbar durch D_2O, $\underline{CH_2}-C=O$), 2,5 (s, 2 H, $\dot{N}-C<^{CH_2}_{\dot{C}}$), 2,1-1,5 (m, 8 H, wird von nachfolgendem t überlagert, $>CH-\underline{CH_2}$), 1,4 (t, J = 7 Hz, 3 H, $\underline{CH_3}-CH_2-\dot{N}$), 1,05 (s, 6 H, $C-\underline{CH_3}$).

$C_{17}H_{27}N_2O^+ \; ClO_4^-$ (374,9)

Gef.:	(massenspektrometr.) 274 (größtes m/e)					
Ber.:	C	54,47	H	7,26	N	7,47
Gef.:	C	54,54	H	7,20	N	7,23

4. Quecksilber(II)-EDTA-Deyhdrierung von 3-Ethylamino-5,5-dimethyl-2-morpholinomethyl-2-cyclohexen-1-on (36)

1,33 g 36 (≙ 5 mMol) wurden nach allgemeiner Vorschrift dehydriert und aufgearbeitet.
Die Neutralphase bestand nur aus 0,81 g der Methylen-bis-Verbindung 56. Die Basenfraktion (0,2 g) zeigte im DC 7 Flecken. Daraus konnte mit ethanolischer Magnesiumperchlorat-Lösung das Amidinium-Salz 75 gewonnen werden.
Quecksilber-Abscheidung: 11 % der eingesetzten Menge
≙ 22 % bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.

5,6,6a,10a,11-Hapto-11-ethyl-9,9-dimethyl-7-oxo-1,3,4,7,8,9,10,11a-octahydro-[1,4]oxazino[3,4-b]chinazolinio-perchlorat (75)

Schmp. 173-4° (Ethanol) feinkristallines Pulver
Ausbeute: 0,12 g ≙ 7 % d. Th.
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3045 , 2960, 2920, 2870, 1670, 1630, 1540, 1490, 1120 S, 1090.
NMR-Spektrum (Pyridin-d_5): δ/ppm = 8,85 (s, 1 H, C-CHN), 6,12 (grobes t, 1 H,), 4,5-3,55 (breites m, 8 H, CH-CH_2 -O-CH_2-CH_2, CH_3-CH_2-N), 2,92 (s, 2 H, austauschbar durch D_2O, CH_2-C=O), 2,4 (s, 2 H,), 1,38 (t, J = 7 Hz, 3 H, CH_3-CH_2-N), 1,02 (s, 6 H, C-CH_3).
$C_{15}H_{23}N_2O_2]^+ClO_4^-$ (362,8)

Gef.: (massenspektrometr.) 262 (größtes m/e)

Ber.:	C	49,66	H	6,39	N	7,72
Gef.:	C	49,55	H	6,37	N	7,54

5. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 3-Ethylamino-2-dimethylaminomethyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (37)

1,12 g 37 (≙ 5 mMol) wurden nach allgemeiner Vorschrift dehydriert und aufgearbeitet.
Die Neutralphase lieferte 0,8 g eines öligen Rückstandes, aus dem nur die Methylen-bis-Verbindung 56 zu erhalten war. (0,69 g ≙ 80 % d. Th.)
Die Basenfraktion bestand aus 0,11 g eines hellbraunen Öls, das im DC 7 Flecken erkennen ließ.
Quecksilber-Abscheidung: 16 % der eingesetzten Menge
≙ 32 % bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.

6. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 2-Diethylaminomethyl-3-ethylamino-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (38)

1,26 g 38 (≙ 5 mMol) wurden nach beschriebener Vorschrift dehydriert und aufgearbeitet.
0,72 g eines Öls wurden gewonnen, als die organischen Extrakte des neutralen Dehydrierungsansatzes eingeengt wurden. Auf Ether-Zusatz fielen 0,61 g (≙ 71 % d. Th.) der Bis-Verbindung 56 aus (Schmp. und IR-Spektren identisch).
Die Basenfraktion bestand aus einem gelblichen Öl (0,26 g), das im DC 8 verschiedene Punkte zeigte. Es konnte kein weiteres Produkt isoliert werden.
Quecksilber-Abscheidung: 22 % der eingesetzten Menge
≙ 44 % bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.

G Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der 2-Aminomethyl-3-anilino-2-cyclohexen-1-on-Verbindungen

Die Verbindungen 39 und 44 wurden unter Standardbedingungen (vgl. Seite 119, Allgemeine Vorschrift) dehydriert und aufgearbeitet. Nur bei der Dehydrierung der ersten beiden Glieder dieser Reihe ließ sich neben der Methylen-bis-Verbindung 58, die in allen Fällen nachweisbar war, ein entsprechendes Lactamamid aus der Neutralphase isolieren. Vinyloge Acylamidinium-Salze konnten weder in einem Dehydrierungsansatz gefunden, noch im DC beobachtet werden.

1. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 3-Anilino-5,5-dimethyl-2-piperidinomethyl-2-cyclohexen-1-on (39)

1,56 g 39 (≙ 5 mMol) wurden nach allgemeiner Vorschrift dehydriert und aufgearbeitet.
Aus der Neutralphase konnten 1,19 g des offenkettigen Lactamamids 76 isoliert werden.
Die basische Fraktion ergab 0,17 g eines Öls, aus dem kein weiteres definiertes Produkt gewonnen werden konnte (im DC 5 Flecken).
Quecksilber-Abscheidung: 40 % der eingesetzten Menge
≙ 80 % bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.

1-(2-Anilino-4,4-dimethyl-6-oxo-1-cyclohexenylmethyl)-2-piperidon (76)

Schmp. 184° (Benzol/Petrolether) feinkristallines Pulver
Ausbeute: 1,19 g ≙ 73 % d. Th.
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm^{-1} = 3400, 3220, 2940, 1590, 1570 S, 1485, 1390, 1315, 1270.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ /ppm = 10,4-10,1 (breit, 1 H, langsam austauschbar durch D_2O, NH), 7,5-6,85 (m, 5 H, aromat. H), 4,43 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 3,6-3,2 (breit, 2 H, N-CH_2-CH_2), 2,5-2,2 (breit, 2 H, überlagert von folgenden beiden s, N-C=OCH_2), 2,43 (s, 2 H, CH_2-C=O), 2,27 (s, 2 H, NH-C-CH_2), 1,03 (s, 6 H, C-CH_3).

$C_{20}H_{26}N_2O_2$ (326,4) Gef.: (massenspektrometr.) 326

Ber.: C 73,59 H 8,03 N 8,58

Gef.: C 73,55 H 8,05 N 8,42

2. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 3-Anilino-5,5-dimethyl-2-(1-pyrrolidinylmethyl)-2-cyclohexen-1-on (40)

1,49 g 40 (≙ 5 mMol) wurden nach allgemeiner Vorschrift dehydriert und aufgearbeitet. Dabei lieferte die Neutralphase 0,92 g des vinylogen Lactamamids 77. Ebenso war die Methylen-bis-Verbindung 58 deutlich nachweisbar (DC). Die 60 mg der Basenfraktion wurden verworfen.

Quecksilber-Abscheidung: 32 % der eingesetzten Menge
≙ 64 % bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.

1-(2-Anilino-4,4-dimethyl-6-oxo-1-cyclohexenylmethyl)-2-pyrrolidon (77)

Schmp. 176° (Benzol/Petrolether) feinkristallines Pulver
Ausbeute: 0,92 g ≙ 59 % d. Th.

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm^{-1} = 3220, 2950, 2920, 1645, 1590, 1570, 1490, 1440, 1395, 1315, 1265.

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ /ppm = 9,9-9,5 (breit, 1 H, langsam austauschbar durch D_2O, NH), 7,55-7,0 (m, 5 H, aromat. H), 4,3 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 3,55 (t, J = 7 Hz, 2 H, N-CH_2-CH_2), 2,65-1,85 (m, 4 H, überlagert von den folgenden 2 s, NC=OCH_2-CH_2), 2,46 (s, 2 H, CH_2-C=O), 2,28 (s, 2 H, NH-C-CH_2), 1,03 (s, 6 H, C-CH_3).

$C_{10}H_{24}N_2O_2$ (312,4) Gef.: (massenspektrometr.) 312

Ber.: C 73,05 H 7,74 N 8,97

Gef.: C 73,10 H 7,76 N 8,90

3. Quecksilber(II)-EDTA-Deydrierung von 3-Anilino-2-hexamethyleniminomethyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (41)

1,63 g 41 (≙ 5 mMol) wurden nach allgemeiner Vorschrift dehydriert und zunächst aufgearbeitet.
Aus dem eingeengten neutralen Ether-Extrakt (0,72 g), der im DC nur 3 Flecken aufwies, fiel durch fraktionierte Kristallisation das Enaminoketon 16 aus. Von den beiden anderen Verbindungen wurde nur die Methylen-bis-Verbindung 58 erkannt, die dritte Substanz, die anfänglich als Hauptprodukt anzusehen war, konnte nicht isoliert werden. Alle Versuche (Perforation, säulenchromatografische Trennung, erneute Extraktion mit unterschiedlichsten Lösungsmitteln bei variiertem pH), die unternommen wurden, um eine Trennung bzw. Isolierung dieser Substanz (?Lactamamid?) zu erzielen, vermehrten nur die Anteile der beiden oben genannten Neutralstoffe 16 und 58. Auch aus der Basenfraktion, die in öliger Form anfiel (0,7 g), ließ sich kein definiertes Produkt gewinnen.
Quecksilber-Abscheidung: 38 % der eingesetzten Menge
≙ 76 % bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.

4. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 3-Anilino-5,5-dimethyl-2-morpholinomethyl-2-cyclohexen-1-on (42)

1,57 g 42 (≙ 5 mMol) wurden nach allgemeiner Vorschrift dehydriert und aufgearbeitet.
Wie bei 41 fiel auch bei 42 aus dem neutralen Ether-Extrakt das Enaminoketon 16 in großen hellgelben Kristallen an (0,24 g ≙ 22 % d. Th.). Nach Entfernen des Ethers wurden aus dem Rückstand nach Zusatz von etwas Benzol Kristalle einer zweiten

Substanz erhalten (0,39 g ≙ 25 % d. Th.), die als Ausgangsverbidung 42 identifiziert werden mußte (Schmp. IR-Spektrum identisch). Auch die Methylen-bis-Verbindung 58 konnte nachgewiesen werden (DC). Die Extraktion des basischen wäßrigen Dehydrierungsansatzes erbrachte 60 mg eines Hauchs von Öl, der verworfen wurde.

Quecksilber-Abscheidung: 16 % der eingesetzten Menge
≙ 32 % bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.

5.1 Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 3-Anilino-2-dimethylaminomethyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (43)

1,36 g 43 (≙ 5 mMol) wurden nach allgemeiner Vorschrift dehydriert und aufgearbeitet.

Die Neutralphase erbrachte 0,58 g eines Öls, aus dem durch fraktionierte Kristallisation zunächst aus Benzol/Ether das Enaminoketon 16 (0,16 g ≙ 15 % d. Th.) und anschließend aus Ethanol/Ether 0,39 g einer Verbindung, die als 3-Anilino-2-ethoxymethyl -5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on 78 identifiziert wurde, anfielen. Die Bis-Verbindung 58 konnte nur im DC beobachtet werden.

Aus der Basenfraktion (80 mg) konnte keine weitere Verbindung gewonnen werden.

Quecksilber-Abscheidung: 16 % der eingesetzten Menge
≙ 32 % bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.

3-Anilino-2-ethoxymethyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (78)

Schmp. 103° (Ethanol/Ether) feinkristallines Pulver
Ausbeute: 0,39 g ≙ 29 % d. Th.
IR-Spektrum (KBr): 3290, 2970, 2940, 2900, 2870, 1600, 1580, 1420, 1390, 1325, 1275, 1070, 760.($\tilde{\nu}$/cm^{-1}).

NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ /ppm = 8,55-8,2 (breit, 1 H, langsamer Austausch durch D_2O, NH), 7,6-6,9 (m, 5 H, aromat. H), 4,58 (s, 2 H, $=C-CH_2-O-CH_2$), 3,55 (q, J = 7 Hz, 2 H, $O-CH_2-CH_3$), 2,4 (s, 2 H, $CH_2-C=O$), 2,25 (s, 2 H, $HN-C-CH_2$), 1,23 (t, J = 7 Hz, 3 H, $O-CH_2-CH_3$), 1,03 (s, 6 H, $C-CH_3$).

$C_{17}H_{23}NO_2$ (273,4) Gef.: (massenspektrometr.) 273

Ber.:	C 74,69	H 8,48	N 5,12
Gef.:	C 74,58	H 8,49	N 4,87

5.2 Hydrolyse von 3-Anilino-2-dimethylaminomethyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (43)

0,7 g 43 (≙ 2,5 mMol) wurden nach der allgemeinen Vorschrift von Seite 119 ohne Quecksilberoxid behandelt und aufgearbeitet. 0,31 g (≙ 56 % d. Th.) der Bis-Verbindung 58 fielen aus dem vom Ethanol befreiten Ansatz direkt aus.
Die Neutralphase lieferte 0,12 g 78 (≙ 18 % d. Th.).
Von der Ausgangsverbindung 43 wurden 0,16 g (≙ 24 % d. Th.), (IR-Spektren deckungsgleich), aus der Basenfraktion zurückgewonnen.

6. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 3-Anilino-2-diethylaminomethyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (44)

1,5 g 44 (≙ 5 mMol) wurden nach allgemeiner Vorschrift dehydriert und aufgearbeitet.
Die neutrale Fraktion erbrachte ein gelbliches Öl (0,73 g). Daraus konnten 0,58 g (≙ 42 % d. Th.) der Verbindung 78 isoliert werden. (IR-Spektren identisch). Die Bis-Verbindung 58 und das Enamioketon 16 wurden nur im DC beobachtet.
Aus der Basenphase (30 mg) konnte keine andere Substanz mehr gewonnen werden.
Quecksilber-Abscheidung: 16 % der eingesetzten Menge
≙ 32 % bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.

H Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung der 2-Amino-methyl-3-benzylamino-2-cyclohexen-1-on-Verbindungen

Auch die Verbindungen 45 - 50 wurden nach der auf Seite 119 gegebenen allgemeinen Vorschrift dehydriert und aufgearbeitet. Neben der stets zu beobachtenden Methylen-bis-Verbindung 60, die zuweilen direkt aus dem wäßrigen Dehydrierungsansatz ausfiel, wurden die erwarteten Lactamamide und auch wieder tricyclische vinyloge Amidinium-Verbindungen isoliert.

1. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 3-Benzylamino-5,5-dimethyl-2-piperidinomethyl-2-cyclohexen-1-on (45)

1,63 g 45 (≙ 5 mMol) wurden nach allgemeiner Vorschrift dehydriert und aufgearbeitet.
Aus dem vom Ethanol befreiten wäßrigen Ansatz konnten 0,2 g ≙ 17 % d. Th. der Bis-Verbindung 60 in feinkristalliner Form gewonnen werden. Der eingeengte neutrale Etherextrakt erbrachte 1,0 g eines hellgelben Öls, das neben geringen Mengen Methylen-bis-Verbindung 60 hauptsächlich aus dem Lactamamid 79 bestand. Aus dem neutralen und basischen Chloroform-Auszug konnte nach Abzug des Lösungsmittels durch Zusatz einer ethanolischen Magnesiumperchlorat-Lösung das Chinazolinio -Derivat 80 erhalten werden.
Quecksilber-Abscheidung: 49 % der eingesetzten Menge
≙ 98 % bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.

1-(2-Benzylamino-4,4-dimethyl-6-oxo-1-cyclohexenylmethyl)-2-piperidon (79)

Ausbeute: 0,82 g ≙ 48 % d. Th.
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ /ppm = 8,58 (breit, 1 H, austauschbar durch CF_3COOD, NH), 7,5-7,1 (m, 5 H, aromat. H), 4,45 (d, J = 6 Hz, 2 H, s nach CF_3COOD-Zusatz, Ph-CH_2-NH), 4,45

(s, 2 H, =C-C$\underline{H}_2$-N), 3,45 (breit, 2 H, C=ON-C$\underline{H}_2$), 2,41 (breit, 2 H, N-C=O-C$\underline{H}_2$), 2,26 (s, 2 H, C-CH_2-C=O), 2,2 (s, 2 H, NH-C-C$\underline{H}_2$), 1,93-1,53 (m, 4 H, N-CH_2-C$\underline{H}_2$), 0,96 (s, 6 H, C-C$\underline{H}_3$).

$C_{12}H_{28}N_2O_2$ (340,5) Gef.: (massenspektrometr.) 340

Perchlorat: Schmp. 154-6° (Ethanol/Ether) weiße feine Kristalle

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm^{-1} = 3425, 2940, 2865 S, 1575, 1410 S, 1395, 1370, 1340, 1270, 1080.

$C_{21}H_{28}N_2O_2 \cdot HClO_4 \cdot 1/2\ C_2H_5OH$ (464,0)

Ber.:	C	56,95	H	6,95	N	6,04
Gef.:	C	56,79	H	6,73	N	5,93

4a,5,10,11,11a-Hapto-5-benzyl-3,3-dimethyl-1-oxo-2,3,4,5a,6,7,8,9-octahydro-1H-pyrido [6,1-b] chinazolinio-perchlorat (80)

Schmp. 205-6° (Methanol/Ether) feinkristallines Pulver

Ausbeute: 0,24 g ≙ 11 % d. Th.

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm^{-1} = 3390, 3030, 2935, 1665, 1620, 1525, 1490, 1440, 1075.

NMR-Spektrum (Pyridin-d_5): δ /ppm = 8,73 (s, 1 H, C-C$\underline{H}$-N), 7,4 (s, 5 H, aromat. H), 5,95-5,6 (unstrukturiertes m, 1 H,), 5,17 (s, 2 H, Ph-C$\underline{H}_2$-N) 4,2-3,4 (breit, 2 H, >N-C$\underline{H}_2$-CH_2), 2,85 (s, 2 H, angespalten, austauschbar durch D_2O, C$\underline{H}_2$-C=O), 2,4 (s, 2 H,), 2,3-2,0 (breit, 2 H, >CH-C$\underline{H}_2$), 1,9-1,5 (breit, 4 H, >N-CH_2-C$\underline{H}_2$), 1,09 und 0,94 (2 s, 6 H, C-C$\underline{H}_3$).

$C_{21}H_{27}N_2O]^+ ClO_4^-$ (422,9)

Gef.: (massenspektrometr.) 322 (größtes m/e)

Ber.:	C	59,64	H	6,44	N	6,62
Gef.:	C	59,45	H	6,37	N	6,47

2. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 3-Benzylamino-5,5-dimethyl-2-(1-pyrrolidinylmethyl)-2-cyclohexen-1-on (46)

1,56 g 46 (≙ 5 mMol) wurden nach allgemeiner Vorschrift dehy-

driert und aufgearbeitet.
Die Neutralphase lieferte ein Öl. Mit Perchlorsäure ließ sich das Salz des Lactamamids 81 daraus isolieren.
Aus der Basenfraktion (0,8 g) konnte kein Amidinium-Salz gewonnen werden. Neben der Methylen-bis-Verbindung 60, die in beiden Phasen beobachtet wurde, und dem Lactamamid 81 konnte eine dritte Substanz des Basenextraktes nicht isoliert werden.
Quecksilber - Abscheidung: 45 % der eingesetzten Menge
≙ 90 % bezogen auf 4 Oxid-Äquiv.

1-(2- Benzylamino-4,4-dimethyl-6-oxo-1-cyclohexenylmethyl)-2-pyrrolidon (81)

Ausbeute: 0,52 g ≙ 32 % d. Th.
NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ /ppm = 8,2-7,7 (breit, 1 H, Austausch durch CF_3COOD, NH), 7,27 (s, wenig aufgespalten, 5 H, aromat. H), 4,47 (d, J = 6,5 Hz, s nach CF_3COOD-Zusatz, 2 H, Ph-CH_2-NH), 4,27 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 3,43 (t, J = 7 Hz, 2 H, N-CH_2-CH_2), 2,33 (t, J = 7 Hz, 2 H, C=OCH_2CH_2, überlagert von den folgenden beiden s), 2,25 (s, 2 H, CH_2-C=O), 2,17 (s, 2 H, NH-C-CH_2), 2,2-1,8 (m, 2 H, N-CH_2-CH_2), 0,96 (s, wenig aufgespalten, 6 H, C-CH_3).

$C_{20}H_{26}N_2O_2$ (326,4) Gef.: (massenspektrometr.) 326

Perchlorat: Schmp. 156-7° (Ethanol/Ether) weiße Kristalle

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm^{-1} = 3395, 2950, 1640 S, 1620 S, 1595, 1490, 1395, 1370, 1350, 1310, 1270, 1080.

$C_{20}H_{26}N_2O_2 \cdot HClO_4$ (426,9)

Ber.:	C	56,27	H	6,38	N 6,56
Gef.:	C	56,25	H	6,42	N 6,45

3.1 Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 3-Benzylamino-2-hexamethyleniminomethyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (47)

1,7 g 47 (≙5 mMol) wurden nach allgemeiner Vorschrift dehydriert und aufgearbeitet.
Aus der Neutral - wie Basenphase wurden durch Zusatz von ethanolischer Magnesiumperchlorat-Lösung insgesamt 1,56 g des Chinazolin-Derivats 82 isoliert. Weitere Produkte wurden nicht gefaßt. Im DC waren Spuren der Methylen-bis-Verbindung 60 und des Enaminoketons 17 zu beobachten.
Quecksilber-Abscheidung: 48 % der eingesetzten Menge
≙ 96 % bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.

4a,5,11,12,12a,Hapto-5-benzyl-3,3-dimethyl-1-oxo-1,2,3,4,5a,6,7,8,9,10-decahydro-azepino [7,1-b] chinazolinio-perchlorat (82)

Schmp. 220-2° (Ethanol) farblose Kristalle
Ausbeute: 1,56 g ≙ 72 % d. Th.
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm^{-1} = 2920, 2860 S, 1670, 1610, 1530, 1490, 1445, 1365, 1320, 1075.
NMR-Spektrum (Pyridin-d_5): δ /ppm = 8,83 (s, 1 H, $\overset{+}{C}$-C<u>H</u>-$\overset{+}{N}$), 7,47 (s, 5 H, aromat. H), 5,77 (symmetr. m, 1 H,), 5,38 (s, 2 H, Ph-C<u>H</u>$_2$-$\overset{+}{N}$<), 4,25-3,8 (breit, 2 H, $\overset{+}{N}$-C<u>H</u>$_2$-CH$_2$), 3,08 (d, 2 H, austauschbar durch D_2O, C<u>H</u>$_2$-C=O), 2,55 (s, aufgespalten, 2 H,), 2,3-1,2 (breit, symm. um 1,7, 8 H, $\overset{+}{N}$-CH$_2$-C<u>H</u>$_2$), 1,07 (d, J = 5 Hz, oder 2 s, 6 H, C-C<u>H</u>$_3$).

$C_{22}H_{29}N_2O^+$ ClO_4^- (436,9)

Gef.: (massenspektrometr.) 336 (größtes m/e)

Ber.:	C	60,48	H	6,69	N	6,41
Gef.:	C	60,44	H	6,68	N	6,33

3.2 Darstellung des cyclischen Acylaminals 83 durch Hydrierung des Amidinium-Salzes 82

0,87 g 82 (≙ 2 mMol) wurden in 10 ml Methanol suspendiert. 0,15 g (≙ 4 mMol) Natriumborhydrid wurden ebenfalls in 10 ml Methanol aufgeschlemmt. Beides wurde auf ca. -20°C abgekühlt (Eis/Kochsalz-Mischung), zusammengegeben und 1 Stunde bei -15° bis -20° C magnetisch gerührt. Danach wurde durch Aceton-Zusatz das überschüssige Natriumborhydrid beseitigt. Das Methanol/Aceton-Gemisch wurde abgezogen, der Rückstand in Wasser aufgenommen und 3 mal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Aus der organischen Phase wurde nach Trocknen über Natriumsulfat, Filtrieren und Einengen im Vakuum ein Rückstand erhalten, der nach DC-Kontrolle überwiegend aus dem Aminal 88 bestand. Geringe Verunreinigung durch die Ausgangssubstanz und die Mannichbase 47 wurde festgestellt. Dann wurde in Nitromethan aufgenommen, mit einem Überschuß an Methyljodid versetzt, 1 Stunde stehengelassen und kurze Zeit am Rückfluß gekocht. Es wurden 0,6 g des Aminals als Methojodid erhalten.

5-Benzyl-3,3,11-trimethyl-1-oxo-1,2,3,4,5,5a,6,7,8,9,10,12-dodecahydro-azepino [7,1-b] chinazolin-11-ium-jodid (83M)

Schmp. 185° (Benzol/Petrolether) schwach gelbes feinkristallines Pulver

Ausbeute: 0,69 g ≙ 72 % d. Th.

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$/cm^{-1} = 3030, 3015, 2940, 2865, 1625, 1580, 1460, 1435, 1395, 1160.

NMR-Spektrum (DMSO-d_6): δ /ppm = 7,42 (s, 5 H, aromat. H), 4,95-4,6 (breit, 3 H, $\overset{\overset{\text{N}}{\diagup}}{\overset{+\text{N}}{\diagdown}}\!\!>\text{CH-CH}_2$ und Ph-CH_2-N), 4,2 (s, 2 H, =C-CH_2-$\overset{+}{\text{N}}$), 4,0-3,5 (breit, 2 H, $\overset{+}{\text{N}}\text{CH}_2$-$\text{CH}_2$), 3,02 (s, 3 H, $\overset{+}{\text{N}}$-CH_3), 2,7-2,45 (d, 2 H, überlagert von DMSO-d_5, CH_2-C=O), 2,17 (s, 2 H, N-C-CH_2), 2,2-1,3 (breit, 8 H, $\overset{+}{\text{N}}$-CH_2-CH_2), 1,03 (s, 6 H, C-CH_3).

$(C_{23}H_{29}N_2O)$ J (480,4)

Gef.:(Felddesorptions-massenspektrometr.)
352 (größtes m/e)

Ber.:	C	57,50	H	6,92	N 5,83
Gef.:	C	57,56	H	6,93	N 5,54

4. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 3-Benzylamino-5,5-dimethyl-2-morpholinomethyl-2-cyclohexen-1-on (48)

1,64 g 48 (≙ 5 mMol) wurden nach allgemeiner Vorschrift dehydriert und aufgearbeitet. Der Ansatz färbte sich hell orange und 0,5 g (≙ 43 % d. Th.) der Methylen-bis-Verbindung 60 wurden wieder direkt als feinkristalliner Niederschlag aus dem vom Ethanol befreiten wäßrigen Dehydrierungsansatz gewonnen. Die Neutralphase erbrachte ein Öl (0,5 g), aus dem das Perchlorat des Lactamamids 84 hergestellt wurde. In der Basenfraktion (0,25 g) ließ sich neben der Ausgangsverbindung 48 kein weiteres definiertes Produkt identifizieren.
Quecksilber-Abscheidung: 23 % der eingesetzten Menge
≙ 46 % bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.

1-(2-Benzylamino-4,4-dimethyl-6-oxo-1-cyclohexenylmethyl)-3-morpholinon (84)

Ausbeute: 0,36 g ≙ 21 % d. Th.
$C_{20}H_{26}N_2O_3$ (342,4) Gef.: (massenspektrometr.) 342
Perchlorat: Schmp. 170-1 (Ethanol/Ether) feinkristallines Pulver
IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm^{-1} = 3420, 3215, 2960, 2930, 2870, 1635 S, 1605, 1420, 1395, 1380, 1355, 1275, 1165, 1145, 1090, 770.
NMR-Spektrum (Pyridin-d_5): δ /ppm = 8,6-8,2 (breit, 1 H, NH, austauschbar durch D_2O), 7,35 (s, 5 H, aromat. H), 4,63 (s, 2 H, =C-CH_2-N), 4,52 (d, J = 6 Hz, 2 H, s nach D_2O-Zusatz,

Ph-C$\underline{H}_2$-NH), 4,2 (s, 2 H, C=OC$\underline{H}_2$-O), 3,9-3,4 (symm. m um 3,63, 4 H, NC$\underline{H}_2$C$\underline{H}_2$-O), 2,35 (s, 2 H, C-C$\underline{H}_2$-C=O), 2,31 (s, 2 H , NH-C-C$\underline{H}_2$), 0,95 (s, 6 H, C-C$\underline{H}_3$).

$C_{20}H_{26}N_2O_3 \cdot HClO_4$ (442,9)

Ber.: C	54,24	H	6,14	N	6,32
Gef.: C	54,17	H	6,12	N	6,23

5. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 3-Benzylamino-2-dimethylaminomethyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (49)

1,43 g 49 (≙ 5 mMol) wurden nach allgemeiner Vorschrift dehydriert und aufgearbeitet. Es fielen 0,4 g (≙ 35 % d. Th.) der Methylen-bis-Verbindung 60 aus dem vom Ethanol befreiten Ansatz direkt aus. 0,5 g der öligen Neutralphase enthielt ebenfalls 60 und etwas vom Enaminoketon 17.
Aus den eingeengten neutralen und basischen Chloroform-Auszügen wurden 0,23 g (≙ 12 %) der Ausgangssubstanz als Perchlorat zurückgewonnen.
Quecksilber-Abscheidung: 23 % der eingesetzten Menge
≙ 46 % bezogen auf 4 Oxid.-Äquiv.

6. Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierung von 3-Benzylamino-2-diethylaminomethyl-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-on (50)

1,57 g 50 (≙ 5 mMol) wurden nach allgemeiner Vorschrift dehydriert und aufgearbeitet. Wie bei 49 wurden auch hier 0,64 g (≙ 55 % d. Th.) der Bis-Verbindung 60 aus dem wäßrigen Ansatz gewonnen.
Die Neutralphase (0,45 g) lieferte eine Substanz, die als Enaminoketon 17 erkannt wurde. (Elementaranalyse, NMR, MS)
Aus dem Öl der Basenfraktion (0,15 g) konnte keine weitere Verbindung isoliert werden. Es zeigte im DC 8 verschiedene Flecken.

LITERATURVERZEICHNIS

1. H. HELLMANN und G. OPITZ, α-Aminoalkylierungen, Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße, (1960).
2. B. REICHERT, Die Mannich-Reaktion, Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, (1959).
3. P. SPILLMANN, Dissertation Tübingen (1971).
4. R. GOMPPER, Angew. Chem. 76, 412 (1964).
5. L. CLAISEN, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 36, 3664 (1903).
6. I.M. HEILBRON, E.R.H. JONES und M. JULIA, J. Chem. Soc. 1949, 1430.
7. S. TAMURA und E. YABE, Chem. Pharm. Bull. 21, 2105 (1973).
8. I.YA. POSTOVSKY, R.O. MATEVOSYAN und YU.N. SHEINKER, J. Gen. Chem. USSR 26, 1623 (1956) (Engl. Übers.).
9. F. WILLE und L. SAFFER, Justus Liebigs Ann. Chem. 568, 34 (1950).
10. BEILSTEIN, 20, 36.
11. CH.KASHIMA, M.YAMAMOTO und N.SUGIYAMA, J.Chem.Soc. C, 1970, 111.
12. J. DABROWSKI und U. DABROWSKA, Chem. Ber. 101, 3392 (1968).
13. H.E.A. KRAMER, Justus Liebigs Ann.Chem. 696, 15 (1966).
14. G.H. ALT und A.J. SPEZIALE, J.Org.Chem. 30, 1407 (1965).
15. N.J. LEONARD und J.A.ADAMCIK, J.Am.Chem.Soc. 81, 595 (1959).
16. G.O.DUDEK und R.H.HOLM, J.Am.Chem.Soc. 84, 2691 (1962).
17. C. PASCUAL, J. MEIER und W. SIMON, Helv. Chim. Acta 49, 164 (1966).
18. J. DABROWSKI und U. DABROWSKA, Chem. Ber. 101, 2365 (1968).
19. M. TRAMONTINI, Synthesis 1973, 733.
20. H.J. ROTH und G. LANGER, Arch. Pharm. (Weinheim), 301, 695 (1968).
21. H. BÖHME, W. LEHNERS und G.KEITZER, Chem. Ber. 91, 340 (1958).
22. F. WILLE, Patentschrift der BASF Nr. 944852, (1956).
23. I. JIRKOWSKY, Can.J.Chem. 52, 55 (1974).
24. S. HÜNIG und H. HOCH, Fortschr.Chem.Forsch.14, 235 (1970).
25. H.J. Roth und H.E. HAGEN, Arch. Pharm. 304, 331 (1971).
26. S. MIYANO und N. ABE, Chem. Pharm.Bull. 20, 1588 (1972).

27. S. MIYANO und N. ABE, Deutsche Offenlegungsschrift 2 323 301 (1973).
28. P. HAAS, J.Chem.Soc. 89, 191 (1906).
29. J.V. GREENHILL, J. Chem. Soc. 1971, 2699.
30. J. GOERDELER und U. KEUSER, Chem.Ber. 97, 2214 (1964).
31. G. SCHWARZENBACH und K. LUTZ, Helv.Chim.Acta, 23, 1139 (1940).
32. K.I. DAHLQUIST und S. FORSEN, Acta Chem. Scand. 24, 2075 (1970).
33. D. PITEA und G. FAVINI, J.C.S. Perkin II 1972, 142.
34. P. CRABBE, B. HALPERN und E. SANTOS, Tetrahedron 24, 4299 (1968).
35. J. SZMUSZKOVICZ, J. Am.Chem.Soc. 82, 1180 (1960).
36. H. BAUMANN, Dissertation Tübingen 1967.
37. R. FEIL, Dissertation Tübingen 1970.
38. H. MÖHRLE und P. GUNDLACH, Tetrahedron Lett. 1968, 5893.
39. S. MAYER, Dissertation Tübingen 1968.
40. H.J. HEMMERLING, Dissertation FU Berlin 1975.
41. H. MÖHRLE, Arch.Pharm. (Weinheim), 299, 122 (1966) u. frühere Mitt.
42. H. MÖHRLE, Arch.Pharm. (Weinheim), 299, 23 (1966).
43. H. MÖHRLE, Arch.Pharm. (Weinheim), 298, 101 (1965).
44. H. MÖHRLE, Arch.Pharm. (Weinheim), 298, 664 (1965).
45. J. ZABICKY (Ed.), The Chemistry of Amides, Interscience Publishers, London - New Yorck - Toronto, 1970.
46. J. DABROWSKI, K. KAMIENSKA-TRELA und A.J.SADLEJ, J. Mol. Structure, 12, 185 (1972).
47. R.L. SHRINER und F.W. NEUMANN, Chem.Rev. 35, 376 (1944).
48. D.E. EDWARDS und T.SINGH, Can.J. Chem. 32, 683 (1954).
49. H. MÖHRLE, Arch.Pharm. (Weinheim), 297, 474 (1964).
50. H.J. HEDIGER, Infrarotspektroskopie, 111 (1971). Akademische Verlagsgesellschaft Frankfurt am Main.
51. L.J. BELLAMY, Ultrarot-Spektrum und chemische Konstitution, 2. Aufl., Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt 1966, S. 88.
52. A. LE BEERE und C. RENAULT, Bull.Soc. chim.Fr. 1969, 3139.

53. J. McKENNA, in E.L.ELIEL, N.L. ALLINGER, (Eds.) Topics in Stereochemistry , Vol. 5, S. 275, Wiley-Interscience New York - London - Sydney- Toronto.

54. H. THIES und F.W. REUTHER, Naturwissenschaften 41, 230 (1954).

LEBENSLAUF

Geburtsdatum	2. Dezember 1946
Geburtsort	Berlin
Eltern	Ingeborg Herbke geb. Venus und Fritz Herbke, beide Apotheker
Schulbildung	April 1953 - August 1956 6. Grundschule, Berlin-Charlottenburg August 1956 - März 1969 5. Grundschule, Berlin-Wannsee April 1959 - März 1960 Gertrauden-Gymnasium, Berlin-Dahlem April 1960 - März 1967 Ulrich-von-Hutten-Gymnasium, Berlin-Lichtenrade
Reifeprüfung	21. Februar 1967, Ulrich-von-Hutten-Gymnasium, Berlin-Lichtenrade
Pharmazeutisches Praktikum	April 1967 - März 1968, Schwarzkopf's Apotheke, Berlin-Lichtenrade April 1968 - März 1969, Albrecht Apotheke, Berlin-Tempelhof
Pharmazeutische Vorprüfung	19. März 1969, Berlin
Studium	SS 1969 und WS 1969/70 Technische Universität-Berlin SS 1970 - WS 1971/72 Freie-Universität-Berlin
Approbation	24. Mai 1972
Berufstätigkeit als Apotheker	April 1972 - März 1973, Grüne-Apotheke-Lichtenrade, Berlin-Lichtenrade
Assistententätigkeit	seit April 1973 Wissenschaftlicher Assistent am Pharmazeutischen Institut der Freien-Universität-Berlin Gleichzeitig Beginn der vorliegenden Dissertation.

Familienstand	seit Mai 1972 verheiratet mit der Apothekerin Uta Herbke geb. Saeger
	27. November 1972 Geburt unseres Sohnes Patrick
	7. Mai 1974 Geburt unserer Tochter Yvonne
	9. Oktober 1975 Geburt unserer Tochter Nadine
	22. Januar 1978 Geburt unserer Tochter Lisanne

lifo druck
laubanger 15
8600 bamberg
tel.: 0951/64321